Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

RETINOPATHIA LEUCÄMICA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Harro Sartisson
aus Bonn

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

RETINOPATHIA LEUCÄMICA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Harro Sartisson
aus Bonn

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 21.11.1968
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Professor Dr. med. W. Straub
Referent: Professor Dr. med. H. Neubauer
Correferent: Professor Dr. med. W. Straub

	Seite
A. Einleitung	2
B. Eigene Untersuchungen	
I. Krankengut und Methodik	8
II. Ergebnisse	
a) Papille	
1. Veränderungen und stat. Verteilung	13
2. Papillenödem	14
3. Peripapilläres Netzhautödem	15
4. Sektionsbefunde	16
b) Veränderungen am Gefäßsystem	
1. Arterien	18
2. Venen	
α) Statistische Verteilung	18
β) Venenfüllung und Leukozytenzahl	20
γ) Venenfüllung und Elektrophorese	23
δ) Venenfüllung und Infekte	26
c) Veränderungen am Netzhautparenchym	
1. Akute Herde	29
2. Fundusblutungen	
α) Statistische Verteilung	30
β) Fundusblutungen und Anämie	35
γ) Fundusblutungen,Anämie und Thrombopenie	39
δ) Fundusblutungen,Thrombopenie und hämorrhagische Diathese	40
ε) Fundusblutungen und Elektrophorese	44
ζ) Fundusblutungen und Gerinnungsstatus	46
η) Fundusblutungen und Venenfüllung	49
ϑ) Fundusblutungen und Infekte	51
κ) Fundusblutungen und Therapie	52
λ) Fundusblutungen und Sektionsbefund	54
C. Diskussion	
I. Allgemeiner Teil	56
II. Spezieller Teil	
a) Papille	59
b) Venenfüllung	63
c) Fundusblutungen	66
D. Zusammenfassung	71
E. Literaturverzeichnis	74

A. Einleitung

I. Klinisches Bild

Die unter der Bezeichnung Retinopathia leucämica zusammengefaßten Veränderungen des Augenhintergrundes wurden zuerst von LIEBREICH 1861 beschrieben. Nach ihm gaben vor allem LEBER 1870, MURAKAMI 1901 und STOCK 1906 eingehende und auch histologisch detaillierte Beschreibungen der verschiedenen Erscheinungsformen der Retinopathia leucämica.

Bei der akuten, der chronischen myeloischen und der chronischen lymphatischen Leukämie werden unterschiedliche Netzhautbilder beobachtet.
Bei der akuten Leukämie ist das Erscheinungsbild bunt, vielfältig und stark ausgeprägt. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie dagegen treten alle Veränderungen in deutlich schwächerer Ausprägung, manche garnicht, auf. Die Veränderungen bei der chronischen myeloischen Leukämie stehen im Grad ihrer Ausprägung meist zwischen den bei der akuten und den bei der chronischen lymphatischen Leukämie zu beobachtenden Phänomenen.

Die häufigsten und am frühesten zu beobachtenden Veränderungen spielen sich an den Netzhautvenen ab. Zu

Beginn nur mäßig erweitert, können sie bei Progredienz massiv anschwellen. Bisweilen finden sich entlang der Venen zarte weiße Streifen, sogenannte "Einscheidungen". In vielen Fällen treten von der mittleren und äußeren Peripherie ausgehend kleine punkt- und fleckförmige Blutungen auf, die aus dem Capillarnetz der Retina stammen. Es können aber auch strahlige oder streifige, sehr ausgedehnte Blutungen auftreten, die um die Sehnervenscheibe gruppiert sind oder unmittelbar die venösen Gefäße begleiten. Diese massiven Blutungen, die in die Nervenfaserschicht zu lokalisieren sind, treten häufig bei der akuten Leukämie auf. Selten finden sie sich bei der chronischen myeloischen Leukämie - dann meist während eines terminalen Schubes - kaum bei der chronischen lymphatischen Form, zumindest nicht so ausgeprägt. Die vorzugsweise bei der chronischen myeloischen Leukämie zu beobachtenden punkt- und fleckenförmigem Blutungen sind in den Capillarschichten der Netzhaut lokalisiert. Oft zeigen sich auch mittelgroße, rundliche Blutungen, die wegen ihres weißen Zentrums "Kokarden" genannt werden, sie liegen vor allem in der peripheren Netzhaut, deren Capillarisation weniger kompliziert ist. Weniger häufig und auffallend sind die nur bei starker Anämie auftretende blaßgelbliche Verfärbung des Fundus, die manchmal ebenfalls erweiterten Arterien sowie Exsudate und "chronische" Herde, bei denen es sich um fettige

Degeneration im Bereich der Ganglienzellschicht auf der Grundlage chronischer Hypoxämie handelt. Häufiger als diese Erscheinungen finden sich dagegen Ödeme der Netzhaut, des peripapillären Gebietes und der Papille selbst. Das Bild des Papillenödems kann dem der Stauungspapille entsprechen; bei einigen Patienten wurden über 3 Dioptrien gemessen.

II. Pathogenetische Vorstellungen

Bei der Vielfalt und Buntheit des Erscheinungsbildes ist es nicht verwunderlich,daß die zahlreichen Autoren bei der Deutung des Geschehens verschiedene Wege gingen.LEBER (1901) erklärte die vermehrte Venenfüllung durch " Klebrigkeit des Blutes durch Leukozytenreichtum ", MICHEL führte die Netzhautblutung auf mechanische Hindernisse zurück - er fand in einem Fall eine " Zentralvenenthrombose ",(1901).
Der Leukozytose wird von einigen Autoren eine Bedeutung für die Ätiologie der vermehrten Venenfüllung zugesprochen,LENGSFELD (1929). HEINRICH gelang 1960 bei einem Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie,der eine initiale Augensymptomatik bot,der photographische Nachweis,daß die vermehrte Venenfüllung mit dem Absinken der Leukozyten auf normale Werte sich weitgehend zurückbildete.Auch für die Genese der Blutungen spricht der Autor der Leukozytose eine Bedeutung zu. ARCHANGELSKIJ (1935) spricht von " Stasen myelo-

ischer Elemente,die zu Embolien in den Endcapillaren der Retina führen ". ALTENBERGER kommt zu dem Schluss,daß die Leukozytose zusammen mit der Anämie und der Thrombopenie für das Erscheinungsbild der Retinopathia leucämica verantwortlich ist,(41 Fälle 1958). OLMER,POURSINES und FARNARIER dagegen sprechen der Leukozytose einen Einfluss auf die vermehrte Venenfüllung ab, (26 Fälle 1952).

Bei der Beurteilung der hämorrhagischen Diathese sind sich die meisten Autoren darüber einig,daß die Fundusblutungen sowohl zusammen mit anderen Manifestationen an Haut und Schleimhaut als auch für sich allein auftreten können. KEARNS weist darauf hin,daß die Fundusblutungen schon vor dem Auftreten einer hämorrhagischen Diathese des Körpers beobachtet werden können, (1956).
Der Thrombopenie und der Anämie sprechen ein Teil der Autoren die entscheidende Bedeutung zu. So GIBSON (1939) und EL MASRI (1953),die den Grad der Blutungserscheinungen dem der Anämie parallel stellen.Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch COSNETT und Mc LEOD bei 74 Fällen (1959). CULLER (1952) bei 144 Fällen,NEUBAUER (1956) bei 125 Fällen sowie ALTENBERGER (1958) bei 41 Fällen halten Anämie und Thrombopenie zusammen für ausschlaggebend. ALLEN und STRATSMAA (1961,76 Fälle) sowie MAHNEKE und VIDEBAK (1964,40 Fälle) konnten

den Grad der Anämie und Thrombopenie nicht zum pathologischen Befund an der Netzhaut in Beziehung bringen.
In der letzten Zeit sind wegen der auffallenden Ähnlichkeit der Retinopathia leucämica mit dem bei Dys - und Paraproteinämien auftretenden "fundus visco - seu paraproteinämicus " (WALDENSTRÖM) Überlegungen angestellt worden, die auch bei der akuten Leukämie gefundenen Veränderungen in den Blutserum - fraktionen und möglicherweise vorhandene Para - und Kryoglobuline als ätiologische Teilfaktoren für vermehrte Venenfüllung und Netzhautblutungen heranzuziehen. Eingehende Darstellungen darüber stammen vor allem von BERNEAUD-KÖTZ (1954), STEINER (1962), KEARNS (1963), CALMETTE (1963), CAGANIUT und HOFFMANN-EGG (1963) sowie von NOVER (1963).

III. Häufigkeit, diagnostische und prognostische Bedeutung.

Bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens der Retinopathie bei akuter und chronischer Leukämie sind sich alle Autoren darüber einig, daß sowohl ophtalmoskopisch als auch histologisch die Patienten mit akuter Leukämie viel häufiger pathologische Veränderungen am Augenhintergrund aufweisen als die chronischen Formen, und von diesen die lymphatische seltener als

die myeloische Form. LINQUETTE und Mitarbeiter (1952) sowie BEREZINSKAYA und SIGAEVA (1958) betrachten das Auftreten der Retinopathie als obligat, andere Autoren fanden bei 1/2 bis 3/4 ihrer Patienten Augenhintergrundsveränderungen. NEUBAUER (1956) stellte fest, daß selbst bei der akuten Leukämie die Retinopathie nicht obligat ist. Bei der akuten Leukämie fand er 65%, bei der chronischen myeloischen 40% und bei der chronischen lymphatischen Leukämie 25% Blutungen. Über die diagnostische und prognostische Bedeutung der Retinopathia leucämica, die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen myeloischer und lymphatischer Leukämie und die Beziehungen zwischen klinischem Bild und Fundusbild gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren ebenfalls weit auseinander.

	JA		NEIN	
DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG	Gibson	1939	Linquette, Vouters Goudemand	1952
	Bonnet	1955		
	Asperti Bettaglio	1961	Culler	1954
	(nur für akute Leukämie)		Altenberger	1958
PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG	Borgeson	1929	Linquette Vouters Goudemand	1952
	Bonnet	1955		
	Gibson	1938	Mahneke Videbak	1964
	Altenberger	1958		
	(nur für chron. myel. Leuk.)			
UNTERSCHEIDUNG	Elschnigg	1899	Stock	1906
ZWISCHEN MYELOI-	Bonnet	1955	Jaensch	1929
SCHER UND LYMPHA- TISCHER LEUKÄMIE	Berezinskaya Sigaeva	1958	Olmer Ppursines Fernerier	1952
			Gibson	1938

IV. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit sind anhand eines größeren Krankengutes, das relativ einheitlich und vor allem sehr eingehend hämatologisch durchuntersucht wurde (GROSS), die Beziehungen zwischen Augenhintergrund und hämatologischem Befund überprüft worden. Es kam dabei darauf an, Anämie, Leukozytose, Thrombopenie, Dysproteinämie und Gerinnungsstatus in ihrem Einfluss auf Veränderungen am Augenhintergrund möglichst getrennt zu erfassen und mögliche Korrelationen genauer kennenzulernen.

B. Eigene Untersuchungen

I. Krankengut und Methodik

a) Internistische Befunde

Es wurden insgesamt 175 Patienten der Med. Univ.-Klinik Marburg (damaliger Direktor : Prof. Dr. H. E. BOCK) untersucht, viele von ihnen mehrfach. Dabei handelte es sich im einzelnen um 83 Patienten mit akuter Leukämie, 52 mit chron. myel. Leukämie und 40 mit chron. lymph. Leukämie.

In Tabelle 1 sind die bei den 3 Krankheitsgruppen jeweils erfaßten hämatologischen Kriterien sowie die Anzahl der vorgenommenen Untersuchungen aufgeführt.

DIAGNOSE	FÄLLE	LEUCO-ZYTEN-ZAHL	ERYTHRO-ZYTEN-ZAHL	THROMBO-ZYTEN-ZAHL	ELEKTRO-PHORESE	GERIN-NUNGS-STATUS	SEKTION
AKUTE LEUKÄMIE	83	83	82	79	40	50	30
CHRON. MYEL. LEUKÄMIE	52	52	50	50	28	27	10
CHRON. LYMPH. LEUKÄMIE	40	40	38	37	9	6	0

Tabelle 1

Die hämatologischen Untersuchungen wurden nach folgender Methodik durchgeführt:

Leukozyten: übliche Kammerzählung, Angabe/ml Blut

Erythrozyten: übliche Kammerzählung, Angabe/ml Blut

Blasten: Zählung im Differentialblutbild, nach MAY-GRÜNWALD gefärbt

Thrombozyten: Kammerzählung im Phasenkontrastmikroskop nach TEISSLY -LÜDIN

Elektrophorese: Papierelektrophorese nach GRASSMANN, modifiziert

Retraktionszeit: nach HIRSCHBOEK, Modifikation von GROSS und MATIS

Blutungszeit: nach DUKE

Gerinnungszeit: im Vollblut nach LEE- WHITE, Viererkombination (Normalgläser, silikon. Gläser und mit zwei Heparinzusätzen, GROSS)

Prothrombin, Faktoren V und VII, Antithrombin III nach SCHULTZE und SCHMIDT mit den Reagentien der Behringwerke und den von dort vorgeschriebenen Methoden.

Thrombelastogramm : im Citratplasma oder Vollblut nach HARTERT

Diese Messungen sowie der Versuch der Auslösung des RUMPEL - LEEDE'schen Phänomens wurden ein oder auch mehrere Male ausgeführt.

b) Ophtalmoskopische Befunde:

Das vielgestaltige und wechselvolle Bild der Retinopathia leucämica läßt sich zwar qualitativ klassifizieren, doch ist eine quantitative Stufung im Sinne einer " Stadieneinteilung" nicht möglich. Keineswegs bei allen Fällen zeigt sich eine bestimmte Verlaufstendenz. Der Fundus zeigt oft keine eindeutige Progredienz in seinen Veränderungen, wenn man von den meist zuerst auftretenden Veränderungen der Venen einmal absieht. Das Bild ist zwar meist vielgestaltig, aber die Phänomene treten fast immer gleichzeitig auf, ohne regelmäßige zeitliche oder örtliche Korrelationen aufzuweisen.

Folgende Kriterien wurden geprüft:

1. Netzhautvenenfüllung

   Bei den Venen wurden die

   " einfach vermehrte Venenfüllung " - Vv +

   " stark vermehrte Venenfüllung " - Vv ++

   " extrem vermehrte Venenfüllung " - Vv +++

   als rein subjektive Beobachtungskriterien gewählt.

2. Die Blutungen wurden folgendermaßen unterteilt:

   Nach ihrer Lokalisation in der Nervenfaserschicht in Nervenfaserschichtblutungen = N und nach ihrem Auftreten im Capillarnetz (Bereich der inneren Körnerschicht) als Capillarschichtblutungen = C. Die Intensität und die Ausdehnung gaben ein quantitatives Maß in " stark " und " schwach " bzw. in " viel" und " wenig ". Natürlich können diese beiden Blutungstypen auch zusammen auftreten, dabei in ihrem Ausmaß ganz unabhängig voneinander sein und auch zu einem verschiedenen Zeitpunkt wieder verschwinden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Möglichkeit ihres Auftretens.

Tabelle 2 Kriterien der Beurteilung von Fundusblutungen

	BLUTUNGSTYP		BLUTUNGSART
reine Blutungstypen	N	---	stark
	N	---	schwach
	C	---	viel
	C	---	wenig
gemischte Blutungstypen	N+C	---	stark + viel
	N+C	---	schwach + wenig
	N+C	---	stark + wenig
	N+C	---	schwach + viel

c) Zur Frage der Homogenität des Krankengutes ist folgendes zu sagen:

1. Das Kollektiv reicht zurück in eine Consiliarzeit, in der viel seltener untersucht und auch viel weniger Netzhautbefunde [illegible].

2. Je häufiger im Verlauf der einzelne Fall geprüft wurde, desto häufiger fanden sich auch Blutungen im Verlaufe.

3. Ungefähr 1/3 der Kranken stand unter einer Therapie, somit ergaben sich folgende Möglichkeiten der ophtalmoskopischen Untersuchung:

a) an Patienten, die zu keiner Zeit unter einer Therapie standen.

b) an Patienten, die erst im Verlaufe ihrer Erkrankung unter eine Therapie gestellt wurden.

c) an Patienten, die zu Beginn der ophtalmoskopischen Untersuchung schon unter einer Therapie standen.

d) an Patienten, bei denen im Verlauf der Erkrankung die Therapie unter - oder abgebrochen wurde.

Bei der Auswertung der Veränderungen, die das Venensystem und die Papille betrafen, wurde keine Unterscheidung zwischen behandelten und nicht behandelten Kranken vorgenommen. Bei den Fundusblutungen hingegen wurde versucht, die Initialfälle, die sich aus a) und b) zusammensetzen, gesondert auszuwerten, jedoch war dies korrekt nur bei dem Abschnitt " Fundusblutungen und Anämie"

sowie " Fundusblutungen - Anämie und Thrombopenie" möglich.

II. Ergebnisse

a) Papille

1. Veränderungen und statistische Verteilung

Die Veränderungen an der Papille und deren Verteilung auf die einzelnen Krankheitsgruppen zeigt Tabelle 3.

DIAGNOSE	FALLZAHL	PERIPAPILLÄRES NH-ÖDEM bzw. PAPILLENÖDEM	WAHRSCHEINLICHES AUFTRETEN
AKUTE LEUKÄMIE	83	11	ungefähr jeder achte
CHRON. MYEL. LEUKÄMIE	52	10	ungefähr jeder fünfte
CHRON. LYMPH. LEUKÄMIE	40	2	selten

Tabelle 3 Häufigkeit der Papillenveränderungen bei den drei untersuchten Leukämieformen.

2. Papillenödem

Fälle	Venen - füllung	Leukozytenzahl	Elektrophorese
1. Fall	++	normal	α_1, α_2, γ (+)
2. Fall	+	vermindert	α_1(++), α_2(+) γ (↓)
3. Fall	+++	vermindert	α_1, α_2 (++)
4. Fall	++	stark vermindert	α_1, α_2 (+), γ(++)
5. Fall	++	vermindert	fehlt
6. Fall	++	vermindert	α_1, α_2 (++)
7. Fall	normal	normal	α_1 (+), γ (↑)
8. Fall	++	vermindert	α_1, α_2 (++) γ(+)

Tabelle 4 Venenfüllung, Leukozytenzahl und Elektrophorese bei 8 Patienten mit akuter Leukämie und dem Befund eines Papillenödems

Bis auf einen Fall war die Venenfüllung immer erhöht, zumeist sogar stark, die Leukozytenzahlen dagegen waren meist vermindert. Die Elektrophorese zeigte eine Korrelation, soweit die kleinen Zahlen eine Folgerung gestatteten.

Die Patienten ohne Papillenödem wiesen nicht in ähnlichem Maße Dysproteinämien und prall gefüllte Venen auf ; im Krankheitsverlauf trat das Papillenödem ja meist nach Ausprägung der übrigen pathologischen Veränderungen als letztes - prognostisch ungünstiges - Zeichen hinzu.

Fälle	Venen - füllung	Leukozyten - zahl	Elektrophorese
1. Fall	++	normal	α_2 (+)
2. Fall	normal	stark erhöht	fehlt
3. Fall	+	stark erhöht	normal
4. Fall	normal	stark erhöht	α_1 (+), α_2 (+)
5. Fall	+++	stark erhöht	α_1 (+) , β (++)
6. Fall	++	stark erhöht	fehlt
7. Fall	+++	stark erhöht	α_2 (+)
8. Fall	normal	stark erhöht	α_2 (+)

Tabelle 5 Venenfüllung, Leukozytenzahl und Elektrophorese bei 8 Fällen von chronischer myeloischer Leukämie mit dem Befund eines Papillenödems.

Im Gegensatz zur akuten Leukämie fanden sich hier die Leukozytenzahlen bis auf einen Fall immer stark erhöht. Die vermehrte Venenfüllung war in 4 Fällen sehr ausgeprägt, in 3 Fällen normal. Eine Dysproteinämie fand sich häufiger, als es der Verteilung bei den Fällen ohne Papillenödem entsprach.

3. Peripapilläres Netzhautödem

Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen myeloischen Leukämie deckten sich die Befunde bei den Patienten, die nur ein Ödem des peripapillären Gebietes aufwiesen ohne Übergang in ein Papillen -

ödem mit denen, die bei den Fällen mit Papillenödem erhoben wurden.

4. Sektionsbefunde

Kriterien	akute Leukämie	chron.myel.Leukämie
Venen - füllung	stark bis sehr stark	überwiegend stark
Leukozyten-zahl	normal oder erniedrigt	fast immer sehr erhöht
Elektro-phorese	ausgeprägte Dysproteinämie	Dysproteinämie weniger ausgeprägt
cerebrale Blutungen	bisweilen auftretend	sehr selten
cerebrale myeloische Infiltrate	nein	sehr selten
intracerebrale Drucksteigerung	nein	nein

Tabelle 6 Cerebrale Sektionsbefunde bei 40 an akuter bzw. chron.myel.Leukämie Verstorbener im Vergleich mit kurz ante Exitum erhobenen ophtalmoskopischen und hämatologischen Befunden

Unter den 30 Sektionen, bei denen die Diagnose einer akuten Leukämie gesichert war, befanden sich 7 mit Papillenveränderungen in Form eines peripapillären Netzhautödems oder Papillenödems. Die für die Genese be-

sonders interessierenden Fragen nach Hirnblutungen, intracerebraler Drucksteigerung und cerebralen myeloischen Infiltraten konnten folgendermaßen beantwortet werden : In 5 Fällen wurden Hirnblutungen gefunden, bei denen es sich um diffuse petechiale Blutungen im Bereich des gesamten Gehirns handelte. Zeichen eines gesteigerten Hirndruckes wurden nie gefunden. Die Frage nach myeloischen Infiltraten kann, da es sich bei den Sektionen um Standardsektionen handelte, nur soweit beantwortet werden, daß makroskopisch sichtbare myeloische Infiltrate nicht beobachtet wurden.
Von den insgesamt 11 Patienten mit akuter Leukämie, bei denen Papillenveränderungen oder solche des peripapillären Gebietes festgestellt worden waren, kamen 3 weitere binnen kurzem ad exitum - eine Sektion war nicht möglich gewesen - mit einer Ausnahme verstarben also die Patienten mit dem Befund eines Papillenödems innerhalb kurzer Zeit.
Bei der chronischen myeloischen Leukämie waren unter 10 Sektionen 4 mit dem Befund eines Papillenödems. Zeichen einer intracerebralen Drucksteigerung fanden sich nie, myeloische Infiltrate über das gesamte Gehirn wurden einmal gefunden, desgleichen diffus verteilte Hirnblutungen (bei der gleichen Sektion).

b) Veränderungen am Gefäßsystem

1. Arterien

An den arteriellen Gefäßen des Augenhintergrundes wurden, wenn auch in sehr viel geringerem Ausmaß als an den Venen, Veränderungen im Sinne einer Gefäßerweiterung und der damit verbundenen stärkeren Venenfüllung gefunden.

Bei der akuten Leukämie waren es 9 Patienten, bei der chronischen myeloischen Leukämie 15 und bei der chronischen lymphatischen Leukämie nur ein einziger, bei denen Erweiterungen der arteriellen Strombahn der Retina gefunden wurden. Schon diese Zahlen deuteten das bevorzugte Auftreten von Gefäßerweiterungen bei der chronischen myeloischen Leukämie an.

2. Venen

α) Statistische Verteilung

DIAGNOSE	FALLZAHL	Vv.+	Vv.++	Vv.+++	INSGESAMT	ANTEIL in %
AKUTE LEUKÄMIE	83	28	6	3	37	44,5 %
CHRON. MYEL. LEUKÄMIE	52	25	10	2	37	71,1 %
CHRON. LYMPH. LEUKÄMIE	40	12	1	0	13	32,5 %

Tabelle 7 Auftreten vermehrter Venenfüllung bei den 3 untersuchten Leukämieformen

Wie aus Tabelle 7 bzw. Abb.1 hervorgeht, fanden wir erweiterte Venen mit vermehrter Füllung vor allem bei der chronischen myeloischen Leukämie, hier in fast 3/4 der Fälle. Aber auch bei der akuten Leukämie und der chronischen lymphatischen Leukämie konnten wir sie in über 2/5 bzw. 1/3 der Fälle beobachten.Eine extreme Erweiterung der Venen fand sich in größerer Zahl nur bei der chronischen myeloischen Leukämie,während sie bei der akuten und vor allem der chronischen lymphatischen Leukämie doch recht selten auftrat.(Abb. 1)

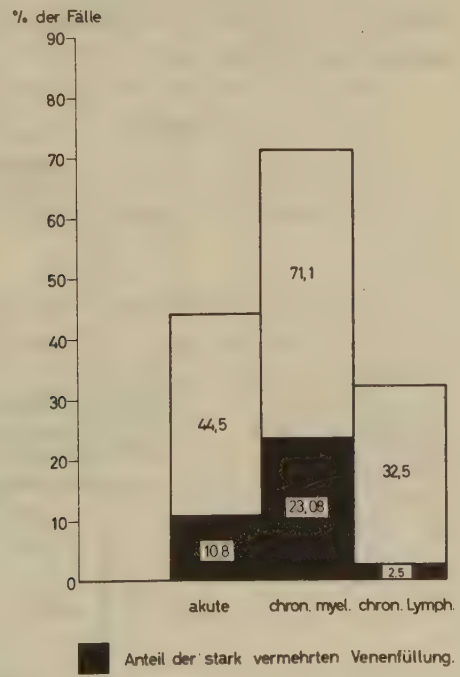


Abbildung 1

Vermehrte Füllung der Netzhautvenen bei akuter(83 Fälle) chron.myel.(52 Fälle) und chron.lymphat. Leukämie(40 Fälle)

ß) Venenfüllung und Leukozytenzahl

Akute Leukämie

Abb. 2 zeigt die Beziehung zwischen Leukozytenzahl und Venenfüllung. Hierbei zeigte sich entsprechend dem Häufigkeitsgipfel bei Leukozytenwerten bis 15 000 auch der entsprechend hohe Anteil an Fällen mit und ohne vermehrte Venenfüllung. Mit steigenden Leukozytenwerten nahm die Zahl der Fälle mit vermehrter Venenfüllung ab bis zu Werten von 135 000, bei noch höheren Leukozytenzahlen fanden wir wieder mehr Patienten mit stärkerer Venenfüllung, es sind noch einmal rund 1/5 des Gesamtkontingentes. Diese Verteilung entspricht nahezu der Häufigkeitsverteilung der ermittelten Leukozytenwerte.

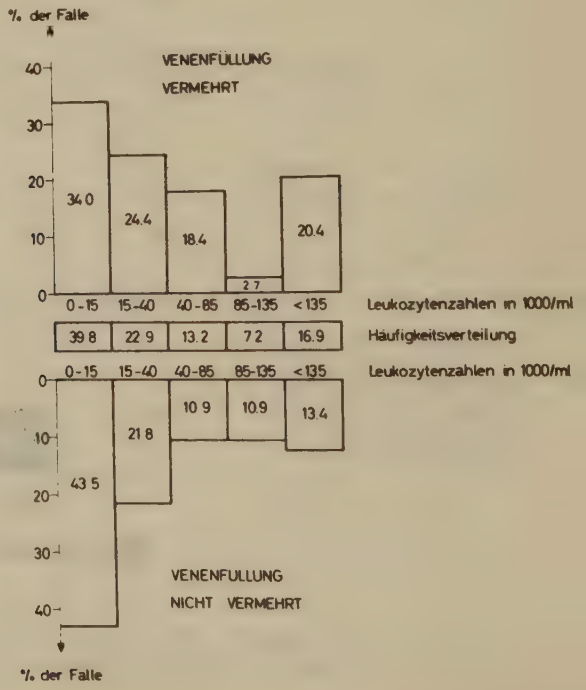


Abbildung 2

Vermehrte Venenfüllung und Leukozytenzahl bei der akuten Leukämie (Zahlen in den Kolummnen in % ,83 Fälle)

Mit steigenden Leukozytenzahlen nahm die Anzahl der Fälle mit vermehrter Venenfüllung nicht zu. Das bestätigte sich auch, wenn man die Fälle ohne vermehrte Venenfüllung betrachtete; hier hatten wir praktisch ebenfalls eine gleichmäßige Verteilung ohne Bevorzugung der Patienten mit niedrigen Leukozytenzahlen.

Chronische myeloische Leukämie

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, nahmen die Fälle mit vermehrter Venenfüllung bei Leukozytenwerten über 135 000 zu. Dies konnte nicht allein durch die Häufigkeitsverteilung, die ebenfalls bei Werten über 135 000 Leukozyten ihr Maximum hatte, erklärt werden. Fast 3/4 aller Patienten mit Leukozytenzahlen über 85 000 wiesen eine vermehrte Venenfüllung auf, im Gegensatz dazu fanden sich die Fälle ohne vermehrte Venenfüllung fast gleichmäßig über alle Leukozytenwerte verteilt.
Bei der chronischen myeloischen Leukämie nahm also mit steigender Leukozytenzahl die Anzahl der Patienten zu, bei denen eine vermehrte Venenfüllung festgestellt worden war.

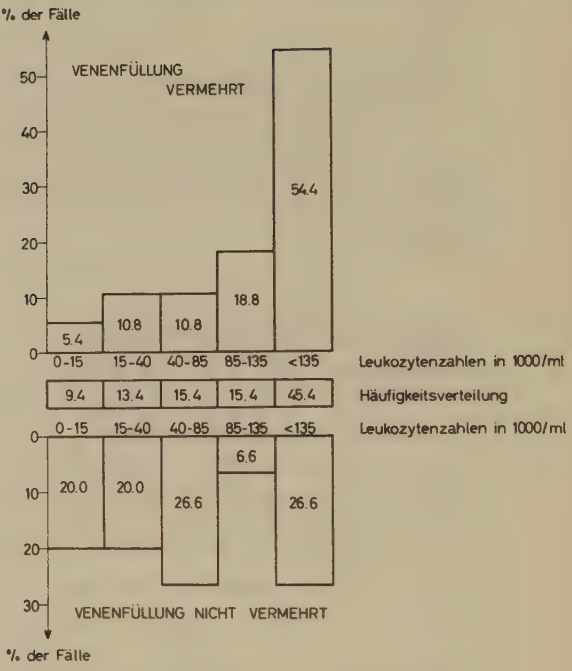


Abbildung 3

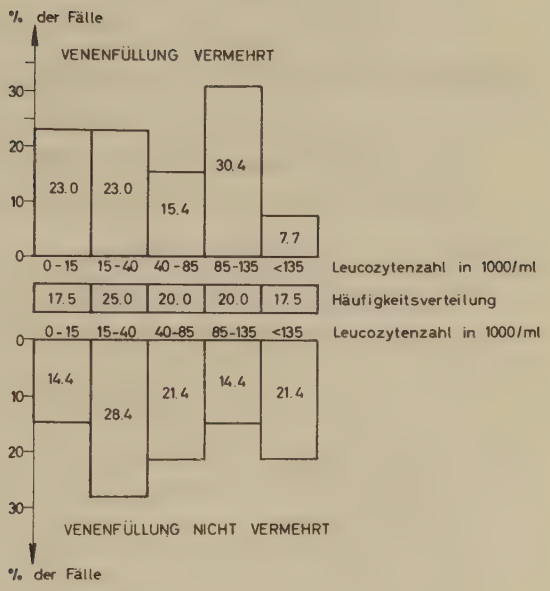
Vermehrte Venenfüllung und Leukozytenzahl bei der chron.myel. Leukämie (Zahlen in den Kolumnen in %, 52 Fälle)

Chronische lymphatische Leukämie

Abb.4 zeigt eine verhältnismäßig gleichmäßige Verteilung der Fälle auf alle Leukozytenzahlbereiche, sowohl der Patienten mit als auch ohne vermehrte Venenfüllung.Mit steigender Leukozytenzahl nahm die Anzahl der Patienten mit vermehrter Venenfüllung offenbar nicht zu.

Abbildung 4

Vermehrte Venenfüllung und Leukozytenzahl bei der chron.lymph. Leukämie (Zahlen in den Kolummnen in %, 40 Fälle)



γ) Venenfüllung und Elektrophorese

Akute Leukämie

Insgesamt wurden bei 41 Patienten Elektropherogramme angefertigt (Tabelle 8). Dabei zeigten sich folgende Veränderungen in den einzelnen Fraktionen : Die Albuminfraktion war durchweg leicht bis stark ernied-

rigt, sie wurde deshalb nicht gesondert in der Tabelle aufgeführt. Die stärksten Veränderungen wiesen die α_1-, α_2- und die γ-Fraktion auf. Die β-Fraktion war in 32 von 41 Fällen normal, dagegen α_1 nur in 6, α_2 in 4 und γ in 10 Fällen. Die α_2- und γ-Fraktionen wiesen bisweilen extreme Erhöhungen auf - über 20 rel.% bei α_2, über 40 rel.% bei der γ-Fraktion.

Beim Vergleich der Elektropherogramme der Patienten, deren Fundus eine vermehrte Venenfüllung aufwies, mit denen, die ohne Veränderungen gefunden worden waren, zeigte sich, daß zwischen beiden Gruppen sogut wie kein Unterschied bestand. Die 3 Fraktionen α_1, α_2 und γ, die im wesentlichen die pathologischen Veränderungen ausmachten, glichen sich in ihrer zahlenmäßigen Darstellung nahezu spiegelbildlich. Lediglich in der β-Fraktion unterschieden sich die beiden Gruppen etwas voneinander, die Fälle mit vermehrter Venenfüllung wiesen häufiger unter die Norm erniedrigte Werte auf als die Gruppe ohne vermehrte Venenfüllung. Für das häufigere Auftreten von vermehrter Venenfüllung bei Patienten mit pathologischer Eiweißfraktionskonstellation fanden wir offensichtlich keinen Anhalt.

Chronische myeloische Leukämie

Bei diesem Krankengut wurden insgesamt 26 Patienten auf die Zusammensetzung ihrer Blutproteine untersucht (Tab.8). Die einzelnen Fraktionen waren zum größten Teil nur geringgradig verändert, außerdem war auffällig, daß gerade

die Fälle mit vermehrter Venenfüllung und Venenerweiterung bisweilen normale Elektrophoresebilder zeigten, während die wenigen Fälle mit krankhafter Zusammensetzung der Bluteiweiße nur geringgradig vermehrte Venenfüllung aufwiesen. Eine Häufung der vermehrten Venenfüllung bei Patienten mit pathologischer Eiweißfraktionskonstellation konnten wir nicht feststellen.

Chronische lymphatische Leukämie

Hier wurden Elektropherogramme nur selten geschrieben, sie wichen auch kaum von der Norm ab, sodaß sich eine eingehendere Darstellung erübrigt.

Über die in Tabelle 8 zugrunde gelegte Einteilung der verschiedenen Fraktionen in Norm - und pathologische Bereiche sowie über die betreffenden Abkürzungssymbole unterrichtet die nachstehende Zusammenstellung.

α_1		α_2	
2 rel.% - 5 rel.%	normal(n)	5 rel.%- 9 rel.%	normal(n)
5 rel.% -7 rel.%	+	9 rel.%-11 rel.%	+
7 rel.% -10 rel.%	++	11 rel.%-13 rel.%	++
über 10 rel.%	↑	über 13 rel.%	↑
		unter 5 rel.%	↓

β		γ	
9 rel.% - 14 rel.%	normal(n)	14 rel.%-20 rel.%	normal(n)
14rel.% - 16 rel.%	+	20 rel.%-25 rel.%	+
unter 9 rel.%	↓	25 rel.%-30 rel.%	.++.
		über 30 rel.%	↑
		unter 14 rel.%	↓

DIAGNOSE	FALLZAHL	BEFUND	α_1				α_2					β				γ				
			n	+	++	↑	↓	n	+	++	↑	↓	n	+	↓	n	+	++	↑	
AKUTE LEUKÄMIE	41																			
	21	Vv.+	4	7	8	2	1	2	6	6	6	4	14	3		2	5	8	1	5
	20	Vv.Ø	2	9	9	0	1	2	6	6	6	1	18	1		1	7	6	3	5
CHRON. MYEL. LEUKÄMIE	26																			
	19	Vv.+	5	11	2	1	0	10	6	2	1	0	18	1		1	4	12	0	2
	7	Vv.Ø	2	3	2	0	0	3	2	2,	0	0	6	1		0	2	3	2	0

Tabelle 8 Elektrophorese und Venenfüllung bei 41 Patienten mit akuter Leukämie und 26 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie

δ) Venenfüllung und Infekte

Akute Leukämie

Da eine Coincidenz zwischen hohen Leukozytenzahlen und vermehrter Venenfüllung nicht bestand, sogar die foudroyantesten Fälle häufig mit normalen oder erniedrigten Leukozytenzahlen einhergingen, wurde versucht, diese Fälle mit anderen Faktoren in Verbindung zu bringen. Auffällig war vor allem das gleichzeitige, gehäufte Auftreten von starken Venenfüllungen bei niedrigen Leukozytenzahlen zusammen mit der Beschreibung von klinischen Symptomen oder Krankheitsbildern infektiös-toxischer oder allergischer Natur. Es waren dies vor allem " septische Tem-

peraturen,hohe oder remittierende Temperaturen,generalisierte Furunkulosen, pustulöse und psoriasiforme Exantheme, Erythema exsudativum multiforme,Septicopyämie und pyelonephritische Schübe ".

Von 68 Fällen, die auf Grund ihrer genauen Angaben verwertbar erschienen, wiesen 26 oben angegebene oder ähnliche Krankheitsbilder auf. 36 von den 68 Patienten hatten eine vermehrte Venenfüllung von geringerem oder stärkerem Ausmaß. Nur zweimal wurde bei diesen 26 Erkrankten keine vermehrte Venenfüllung festgestellt, sodaß von den 36 Patienten mit verstärkter Venenfüllung 24 diese klinischen Komplikationen aufwiesen, das sind 2/3 der Fälle. Es ist aber wahrscheinlich, daß durch die teilweise massive Therapie einige Fälle in ihrem Erscheinungsbild verschleiert worden sind oder hier und da einmal auch im Krankenblatt auf die Erwähnung klinischer Symptome oder des dazugehörigen ophtalmoskopischen Befundes verzichtet wurde. Gleichwohl ging der bei weitem größte Teil der vermehrten Venenfüllungen mit den oben genannten Erscheinungen einher, Tabelle 9 zeigt einige Beispiele.

Opht. Befund	Leukozytenzahl	Beobacht. klin. Symptome
Vv. ++	10 400	septische Temperaturen
Vv. +	24 000	hohe Temperaturen
Vv. ++	460	sept. Temperaturen
Vv. +	4 900	general. Furunkulose
Vv.+++	2 200	Septicopyämie
Vv. ++	8 000	Fieber, Furunkulose
Vv. ++	28 000	pustulöses Exanthem
Vv. ++	106 000	septische Temperaturen

Tabelle 9 Untersuchte klinische Symptomatik bei 8 Patienten mit vermehrter Venenfüllung bei der akuten Leukämie

Im letzten Fall hätte auch die Anzahl der Leukozytenzahl zur Erklärung der vermehrten Venenfüllung herangezogen werden können, im Krankengut gibt es jedoch insgesamt 9 Fälle,die ohne erweiterte Venen blieben trotz Leukozytenzahlen über 100 000, diese Patienten wiesen nie eines der oben aufgeführten Symptome auf.

Chronische myeloische Leukämie

Bei dieser Erkrankung war der Einfluß hoher Leukozytenzahlen auf die Venenfüllung am ehesten anzunehmen. Die in Tab. 9 genannten klinischen Symptome traten ja bei der chron. myel. Leukämie nur selten - gewöhnlich während eines terminalen Schubes - auf. Diejenigen Fälle wurden nun noch genauer untersucht, die trotz hoher Leukozytenzahlen keine vermehrte Venenfüllung aufwiesen und solche, die bei normalen Leukozytenzahlen erweiterte Venen zeigten.

a) Hohe Leukozytenzahlen bei normaler Venenfüllung:
Bei diesen 5 Patienten,deren Leukozyten alle auf über 85 000 angestiegen waren,wurden keine Angaben über zusätzliche Komplikationen gemacht,es wurden auch nie hämorrhagische Diathesen der Haut oder Netzhautblutungen gefunden, sie haben eine lange Anamnese und der gesamte Verlauf erscheint "gutartig".

b)Normale Leukozytenzahlen bei vermehrter Venenfüllung:
Bei diesen 4 Fällen fanden sich zweimal septische Temperaturen,diese beiden hatten auch eine hämorrhagische Diathese der Haut und einer Netzhautblutungen. Die

beiden anderen Patienten wiesen keinerlei sonstige, klinisch erfaßbare pathologische Veränderungen auf.

Chronische lymphatische Leukämie

Für diese Krankheitsgruppe erübrigte sich der Versuch einer genaueren Untersuchung. Der Befund der vermehrten Venenfüllung wurde sporadisch bei allen Leukozytenwerten angegeben und Komplikationen traten nur selten auf.

c) Veränderungen am Netzhautparenchym

1) Akute Herde

Über die Verteilung des Auftretens"akuter Herde" unterrichtet Tabelle 10.

Diagnose	Fallzahl	"akute Herde"	Anteil %
akute Leukämie	83	13	16 %
chron.myel. Leukämie	52	9	17 %
chron.lymph. Leukämie	40	5	12 %

Tabelle 10 Häufigkeit des Auftretens "akuter Herde" bei den 3 untersuchten Leukämieformen.

Die Verteilung auf das Gesamtkrankengut ist ziemlich gleichmäßig,es fand sich kein bevorzugtes Auftreten bei der akuten Leukämie. Desgleichen traten im Einzelfall die "akuten Herde" genau so häufig bei Patienten mit sonst nur geringgradig verändertem Fundusbild auf wie bei solchen, die hochgradige Veränderungen zeigten.

Der Befund eines "chronischen Herdes" wurde einmal bei einem Patienten mit akuter Leukämie erhoben, gleichzeitig bestand das Vollbild der Retinopathia leucämica.

2) Fundusblutungen

α) Statistische Verteilung

Die Kriterien einer annähernd befriedigenden qualitativen und quantitativen Erfassung gehen aus Tabelle 2 hervor.

Akute Leukämie

Krankengut 83 ; ohne Fundusblutungen waren 35 Patienten, das sind 43%, 48 Patienten wiesen Fundusblutungen auf (58%), reine Nervenfaserschichtblutungen zeigten 15%, reine Capillarschichtblutungen 21%, der Anteil der gemischten Blutungen betrug 65%. Die gemischten Blutungen unterteilten sich wie folgt:

N "stark"	+ C "wenig"	36%
N "schwach"	+ C "viel"	4%
N "stark"	+ C "viel"	25%
N "schwach"	+ C "wenig"	36%

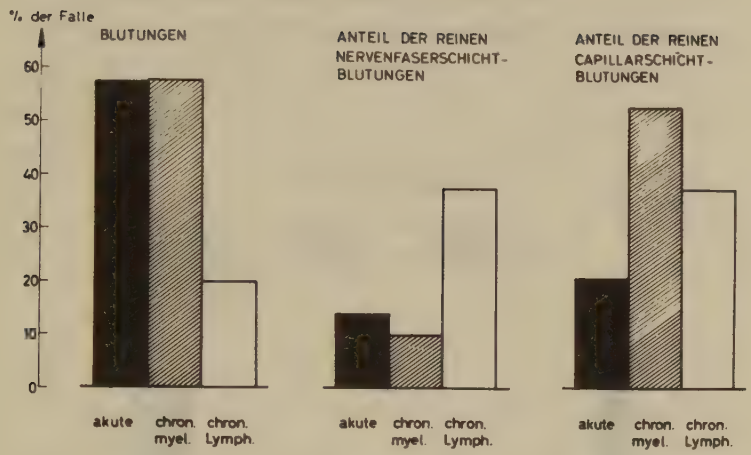


Abbildung 5 Netzhautblutungen bei akuter Leukämie (83 Fälle), bei chron. myel. Leukämie (52 Fälle) und bei chron. lymph. Leukämie (40 Fälle)

Die linke Säulengruppe stellt den Anteil der Netzhautblutungen am Gesamtkrankengut dar, die mittlere und rechte Säulengruppe den Anteil der jeweils bezeichneten Blutungsart an den Fällen mit Blutungen.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse mußte man berücksichtigen, daß das Auftreten und Verschwinden von Fundusblutungen im Krankheitsverlauf sehr wechselnd und sicher multifaktoriell gewesen ist und wohl auch nicht alle aufgetretenen Netzhautblutungen ophtalmoskopisch erfaßt wurden (Abb. 5 und Abb. 6).

Im einzelnen ergaben sich folgende Feststellungen : jeder zweite Patient hatte Fundusblutungen, reine Blutungstypen waren seltener, häufiger dagegen die gemischten Blutungen. Nervenfaserschichtblutungen traten,

wenn man die gemischten Blutungen einbezog, häufiger auf als die Capillarschichtblutungen, dies unterschied offenbar die akute von der chron. myel. Leukämie.

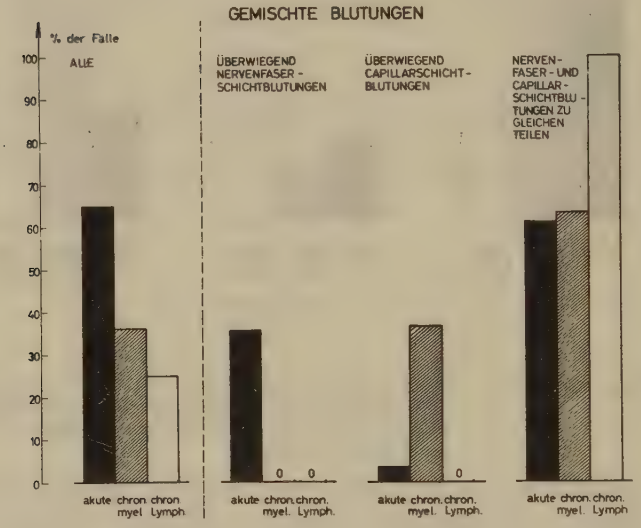


Abbildung 6 Netzhautblutungen bei akuter Leukämie (83 Fälle), bei chron. myel. Leukämie (52 Fälle) und bei der chron. lymph. Leukämie (40 Fälle)

Die linke Säulengruppe stellt alle Fälle mit Mischblutungen am Gesamtkrankengut dar, die übrigen Säulenbündel zeigen die Verteilung der verschiedenen Untergruppen.

Chronische myeloische Leukämie

Krankengut 52 ; Ohne Fundusblutungen waren 22 Patien-

ten, 43,3,30 Patienten wiesen Fundusblutungen auf, 58,3. Nur bei 10,3 traten reine Nervenfaserschichtblutungen auf. Über 50,3 zeigten reine Capillarschichtblutungen. Der Anteil der gemischten Blutungen betrug rund 37,3 und teilte sich im einzelnen folgendermaßen auf:

N	"stark"	+ C	"wenig"	0 %
N	"schwach"	+ C	"viel"	36 %
N	"stark"	+ C	"viel"	18 %
N	"schwach"	+ C	"wenig"	46 %

Wie aus Abb. 5 und Abb. 6 hervorgeht, zeigte etwa jeder zweite Patient im Verlauf seiner Erkrankung Fundusblutungen. Die Mischblutungen waren viel weniger häufig als bei der akuten Leukämie, dagegen traten die reinen Capillarschichtblutungen in über 50% der Fälle auf, sie überwiegen auch bei den Mischblutungen. So schienen die Nervenfaserschichtblutungen für die akute Leukämie charakteristischer zu sein, die Capillarschichtblutungen für die chronische myeloische Leukämie.
Eine besondere Erscheinungsform der Capillarschichtblutungen vor allem in der mittleren und äußeren Peripherie sind die sogenannten Kokardenblutungen. Es war nun bei unseren Untersuchungen auffällig, daß bei der akuten Leukämie nur rund 1/5 aller Capillarschichtblutungen Kokardenblutungen waren, bei der chronischen myeloischen Leukämie dagegen stellten sie über die Hälfte aller Capillarschichtblutungen dar. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie wurden sie kaum gefunden.So könnten Kokardenblutungen ophtalmoskopisch - differentialdiagnostisch für die chronische myeloische Leukämie sprechen.

Chronische lymphatische Leukämie

Krankengut 40 ; Ohne Fundusblutungen waren 32, 80%, nur ein Fünftel der Patienten wies also Fundusblutungen auf. Die reinen Nervenfaserschichtblutungen traten genauso häufig auf wie die reinen Capillarschichtblutungen - es waren jeweils 3 Patienten. Gemischte Blutungen gab es in 2 Fällen, dabei handelte es sich in beiden Fällen um schwache Nervenfaserschicht - und wenig Capillarschichtblutungen.

Fundusblutungen traten also bei der chronischen lymphatischen Leukämie wesentlich seltener auf als bei den beiden anderen Leukämieformen, auch eine Bevorzugung eines der beiden Blutungstypen konnten wir bei der chronischen lymphatischen Leukämie nicht feststellen.

Tabelle 11 zeigt einen Vergleich der 3 Krankheitsformen, es wurde versucht, einige, für jede Erkrankung charakteristische ophtalmoskopische Befunde gegenüberzustellen.

OPHTALMOSKOP. KRITERIEN	AKUTE LEUKÄMIE	CHRON. MYEL. LEUKÄMIE	CHRON. LYMPH. LEUK.
BLUTUNGSHÄUFIGKEIT	1 : 1	1 : 1	1 : 5
STÄRKE DER EINZELBLUTUNG	+++	++	+
STÄRKE DER GEMISCHTEN BLUTUNGEN	+++	++	+
BLUTUNGSTYP (N,C)	N vorwiegend	C vorwiegend	1 : 1
GEM. BLUTUNG : EINZELBLUTUNG	2 : 1	1 : 2	1 : 4
KOKARDEN	selten	häufig	selten

Tabelle 11 — Einige ophtalmoskopische Kriterien, deren Häufigkeit und Ausprägungsgrad bei den 3 untersuchten Leukämieformen.

β) Fundusblutungen und Anämie (Erythrozytenzahl)

Akute Leukämie

Krankengut 82, Initialfälle 56 ; Wie aus Tabelle 12 bzw. Abbildung 7 hervorgeht, bewegten sich die Erythrozytenwerte zwischen Zahlen unter 1,6 Mill/ml bis über 4,4 Mill/ml. Fast 4/5 aller Patienten wiesen aber Werte unter 3,1 Mill./ml auf und waren ziemlich gleichmäßig über diesen Bereich verteilt.

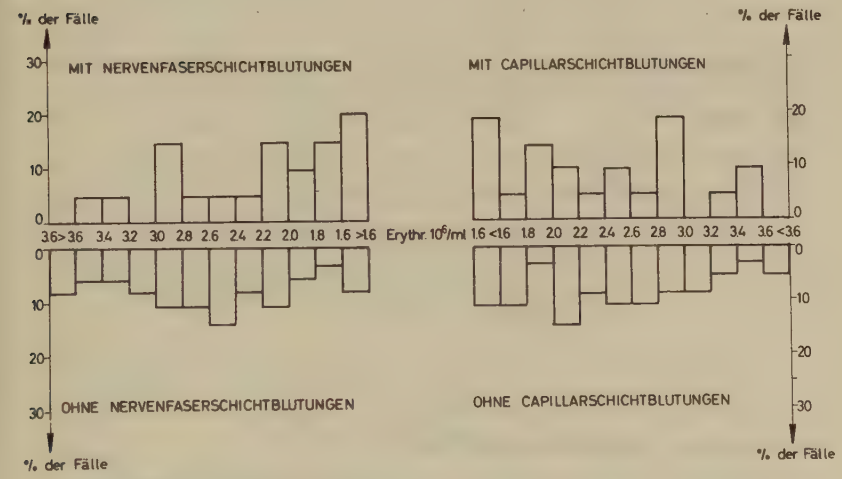


Abbildung 7 Netzhautblutungen und Erythrozytenzahl bei 56 Initialfällen mit akuter Leukämie

Bei den Nervenfaserschichtblutungen fanden sich fast 2/3 der Fälle unter einer Erythrozytenzahl von 2,2 Mill/ml,

während noch nicht einmal 1/3 der Patienten ohne Fundusblutungen in diesem Bereich gefunden wurden. Bei den Capillarschichtblutungen war die Häufung bei hochgradiger Anämie nicht so eindeutig, immerhin traten auch sie öfter bei einer sehr starken Anämie als bei den milder verlaufenden Formen auf.
Die Coincidenz zwischen stark ausgeprägter Anämie und gehäuftem Auftreten von Fundusblutungen, insbesondere von Nervenfaserschichtblutungen, war offensichtlich.

ERYTHROZYTEN-ZAHL	N +	N Ø	C +	C Ø	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG
unter 2,2 Mill.	12	10	10	12	22 (39,3 %)
2,2 - 3,0 Mill.	6	16	8	14	22 (39,3 %)
über 3,0 Mill.	2	10	3	9	12 (21,4 %)
insgesamt	20	36	21	35	56 (100 %)

Tabelle 12 Häufigkeitsverteilung und Aufteilung der Fundusblutungen auf die verschiedenen Anämiegrade bei 56 Initialfällen mit akuter Leukämie

Chronische myeloische Leukämie

Krankengut 50, Initialfälle 36 ; bei diesem Krankengut bewegten sich die Erythrozytenwerte zwischen Zahlen unter 2,2 Mill./ml Blut bis zu Normalwerten (Tabelle 13, Abbildung 8). Nervenfaserschichtblutungen traten bei insgesamt nur 6 Patienten auf, die stark erniedrigte bis nahezu normale Erythrozytenzahlen aufwiesen.

Anders stellten sich die Capillarschichtblutungen dar: Unterhalb eines Wertes von 2,8 Mill./ml fanden sich nur 1/6 der Fälle ohne, aber fast 2/3 der Fälle mit Capillarschichtblutungen.

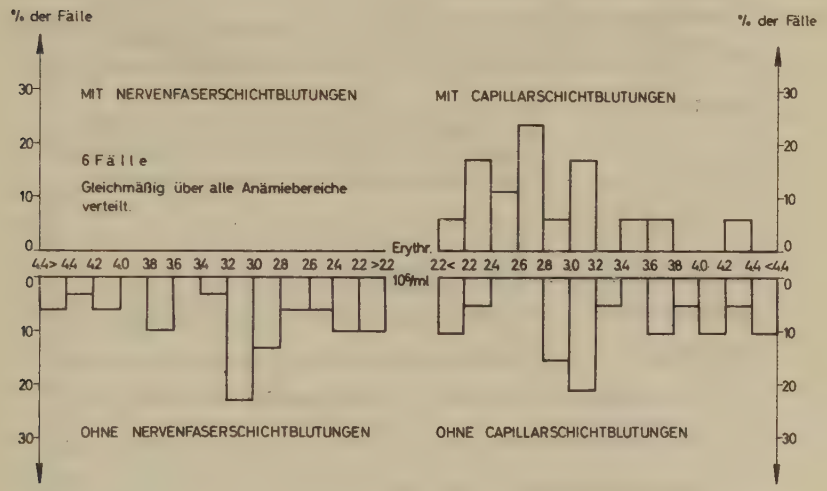


Abbildung 8 Netzhautblutungen und Erythrozytenzahl bei der chronischen myeloischen Leukämie (36 Initialfälle)

4/5 aller Netzhautblutungen fielen in den Bereich unter 3,2 Mill./ml, während fast noch die Hälfte der Fälle ohne Blutungen über dieser Grenze lag.
Zweifellos fand sich bei der chronischen myeloischen Leukämie eine eindeutige Häufung der Capillarblutungen bei höhergradiger Anämie, ein ähnlicher Zusammenhang konnte

für das Auftreten von Nervenfaserschichtblutungen nicht gefunden werden.

ERYTHROZYTEN-ZAHL	N +	NØ	C +	C Ø	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG
unter 2,8 Mill.	3	10	10	3	13 (36 %)
2,8 -3,2 Mill.	0	11	4	7	11 (30,7 %)
über 3,2 Mill.	3	9	3	9	12 (33,9 %)
insgesamt	6	30	17	19	36 (100 %)

Tabelle 13 Häufigkeitsverteilung und Aufteilung der Netzhautblutungen auf die verschiedenen Anämiegrade bei 36 Initialfällen mit chronischer myeloischer Leukämie

Chronische lymphatische Leukämie

Krankengut 38 ; es wurden Erythrozytenwerte gefunden von unter 1,6 Mill./ml bis zu Normalwerten, die meisten Fälle lagen bei 3,6 Mill./ml und höher, es waren rund 2/3 des Patientenguts(Tabelle 14). Sämtliche Nervenfaserschichtblutungen traten bei Werten unter 2,6 Mill/ml auf, bei den Capillarschichtblutungen waren es 4/5. Beide Blutungstypen zeigten eine klare Tendenz, nur bei einer ausgeprägten Anämie aufzutreten.

ERYTHROZYTENZAHL	N +	N Ø	C +	C Ø	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG
unter 2,6 Mill.	8	2	6	4	10 (26,3 %)
über 2,6 Mill.	0	28	2	26	28 (73,7 %)
insgesamt	8	30	8	30	38 (100 %)

Tabelle 14 Häufigkeitsverteilung und Aufteilung der Netzhautblutungen auf die verschiedenen Anämiegrade bei 38 Fällen mit chronischer lymphatischer Leukämie

f) Fundusblutungen, Anämie und Thrombopenie

Akute Leukämie

Bei diesen Untersuchungen sollte vor allem versucht werden, eines der beiden hämatologischen Kriterien -Anämie oder Thrombopenie - als den wesentlicheren Faktor für die Entstehung der Fundusblutungen herauszustellen. Über die Verteilung der Fälle unterrichtet Tabelle 15.

THROMBO-ZYTEN-ZAHL		UNTER 2,2 MILL. ERYTHR.		2,2 - 3,0 MILL. ERYTHR.		ÜBER 3,0 MILL. ERYTHR.	
		N + N Ø	C + C Ø	N + N Ø	C + C Ø	N + N Ø	C + C Ø
unter 50 000	31	10 7	8 9	4 6	5 5	1 3	2 2
50 - 80 000	16	2 1	1 2	2 7	3 6	0 4	0 4
über 80 000	9	0 2	1 1	0 3	0 3	1 3	1 3
insgesamt : 56		22		22		12	

Tabelle 15 Verteilung der Netzhautblutungen auf die verschiedenen Anämie-und Thrombopeniebereiche bei 56 Initialfällen von akuter Leukämie

Im einzelnen ergaben sich folgende Feststellungen :

1. Anämie und Thrombopenie traten meist zusammen auf.

2. Wie schon im vorigen Abschnitt festgestellt, traten

die Netzhautblutungen bevorzugt bei hochgradiger Anämie und - wie diese Untersuchung zeigte - auch meist bei ausgeprägter Thrombopenie auf.

3. Auf Grund des fast immer beobachteten gleichzeitigem Auftretens von Anämie und Thrombopenie war eine weitere, causale Differenzierung nicht möglich, weder in Bezug auf das Auftreten von Netzhautblutungen überhaupt noch in Bezug auf ein etwaiges bevorzugtes Auftreten eines der beiden Blutungstypen.

4. Auch bei extremer Thrombopenie und Anämie war das Erscheinen von Blutungen in der Netzhaut nicht obligat.

5. Thrombopenie und Anämie können nicht die alleinigen ursächlichen Faktoren zur Entstehung von Fundusblutungen sein, da deren Auftreten auch bei praktisch unauffälligem hämatologischen Status beobachtet wurde.

f) Fundusblutungen, Thrombopenie und hämorrhagische Diathese

Es wurde versucht, Thrombozytenzahlen, hämorrhagische Diathese und Auftreten von Fundusblutungen in einen Zusammenhang zu bringen. Dabei wurde das Krankengut bezüglich des Auftretens einer hämorrhagischen Diathese in 3 Gruppen eingeteilt: 1. In solche, bei denen während des gesamten klinischen Aufenthaltes nie hämorrhagische Diathesen beobachtet wurden, 2. In solche, bei denen eine hämorrhagische Diathese schon bei der klinischen Auf-

nahme bestand und sich während des Aufenthaltes immer wieder erneuerte, 3. In solche, bei denen die hämorrhagische Diathese einmal intercurrent auftrat und wieder verschwand.
Bei der Einteilung der Thrombozytenzahlen wurde versucht, von dem kritischen Bereich zwischen 30 000 bis 80 000 auszugehen und dazu noch eine Gruppe von unter 30 000 und über 80 000 Thrombozyten zu bilden.

Akute Leukämie

Ein Vergleich dreier Kriterien, von denen zwei - die Fundusblutungen und die hämorrhagische Diathese - nicht exakt meßbar sind, birgt die Gefahr der Spekulation in sich, einige Hinweise ergaben sich jedoch (Tabelle 10) :

1. Fundusblutungen gab es mit und ohne hämorrhagische Diathese der Haut und Schleimhäute. Sehr viel häufiger traten sie gemeinsam mit der hämorrhagischen Diathese auf, dies galt für beide Blutungstypen.
2. Fundusblutungen gab es in allen Bereichen der Thrombozytenwerte, wesentlich häufiger jedoch mit zunehmender Thrombopenie.
3. Blutungen ohne hämorrhagische Diathese bei normalen Thrombozytenwerten gab es nie, Netzhautblutungen mit hämorrhagischer Diathese bei normalen Thrombozytenwerten waren sehr selten.
4. Innerhalb der kritischen Zone zwischen 30 000 bis

80 000 Thrombozyten stand die Möglichkeit des Auftretens von hämorrhagischer Diathese und Fundusblutungen etwa 1 : 1, wobei beide unabhängig voneinander auftreten konnten.

5. Bei Werten unter 30 000 Thrombozyten und ständiger hämorrhagischer Diathese konnte man in 4/5 der Fälle mit Fundusblutungen rechnen. Trat eine hämorrhagische Diathese selten oder nie auf, so waren auch bei dieser ausgeprägten Thrombopenie Fundusblutungen nur selten zu erwarten.

HÄMORRH. DIATHESE KLINISCH NICHT AUFGETRETEN	ZAHL DER FÄLLE	N +	N Ø	C +	C Ø
unter 30 000 Thr.	6	1	5	2	4
30 - 80 000 Thr.	10	4	6	5	5
über 80 000 Thr.	5	0	5	0	5
HÄMORRH. DIATHESE INTERCURRENT AUFGETRETEN					
unter 30 000 Thr.	13	8	5	8	5
30 - 80 000 Thr.	8	4	4	4	4
über 80 000 Thr.	3	1	2	1	2
HÄMORRH. DIATHESE IMMER AUFGETRETEN					
unter 30 000 Thr.	23	17	6	16	7
30 - 80 000 Thr.	7	4	3	4	3
über 80 000 Thr.	4	0	4	2	2

Tabelle 16 Fundusblutungen, hämorrhagische Diathese und Thrombozytenzahlen bei 79 Patienten mit akuter Leukämie

Chronische myeloische Leukämie

Es wurde bei diesem Krankengut die Untersuchung genau so vorgenommen, wie dies für die akute Leukämie erläutert wurde.

Wie Tabelle 17 zeigt, fällt vor allem auf, daß sich fast alle Fundusblutungen bei Thrombozytenwerten über 80 000 und ohne gleichzeitiges Auftreten einer hämorrhagischen Diathese ereigneten. Bei diesen Blutungen handelte es sich fast ausschließlich um Capillarschichtblutungen. Falls Nervenfaserschichtblutungen auftraten, war auch meist eine mäßige bis starke Thrombopenie gefunden worden.

HÄMORRH. DIATHESE KLINISCH NICHT AUFGETRETEN	ZAHL DER FÄLLE	N +	N Ø	C +	C Ø
UNTER 30 000 Thr.	0	0	0	0	0
30 - 80 000 Thr.	3	2	1	2	1
über 80 000 Thr.	35	5	30	19	16
HÄMORRH. DIATHESE INTERCURRENT AUFGETRETEN					
UNTER 30 000 Thr.	3	3	0	2	1
30 -80 000 Thr.	1	1	0	1	0
über 80 000 Thr.	6	2	4	4	2
HÄMORRH. DIATHESE IMMER AUFGETRETEN					
UNTER 30 000 Thr.	0	0	0	0	0
30 - 80 000 Thr.	1	1	0	1	0
über 80 000 Thr.	1	0	1	1	0

Tabelle 17 Thrombozytenzahlen, hamorrhagische Diathese und Fundusblutungen bei 50 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie

Während also bei der akuten Leukämie die Fundusblutungen meist zusammen mit einer hämorrhagischen Diathese ohne Bevorzugung eines Blutungstyps bei gleichzeitiger, starker Thrombopenie auftraten, stellten sich bei der chronischen myeloischen Leukämie die Fundusblutungen ohne gleichzeitige hämorrhagische Diathese bei meist normalen Thrombozytenzahlen und bevorzugt als Capillarschichtblutungen ein.

Chronische lymphatische Leukämie

Bei diesem Krankengut fanden sich die wenigen Fundusblutungen meist ebenfalls bei normalen Thrombozytenwerten ohne hämorrhagische Diathese. Es fanden sich überhaupt nur zwei Patienten, bei denen Haut- oder Schleimhautblutungen auftraten, beide wiesen nie Fundusblutungen auf, obwohl ihre Thrombozytenzahlen bei 55 000 bzw. sogar bei 10 000 lagen.

ε) Fundusblutungen und Elektrophorese

Akute Leukämie

Krankengut 40, Fälle mit Fundusblutungen 24, Fälle ohne Fundusblutungen 16 ; Der Grad der pathologischen Veränderungen des Elektropherogramms und ihre zahlenmäßige Verteilung wurde schon bei dem Bericht über die vermehrte Venenfüllung und ihrem Zusammenhang mit der Elektrophorese beschrieben, sie sind hier von genau derselben Art gewesen. Das gleiche galt auch für die Verteilung

auf die Fälle mit und ohne Fundusblutungen, dabei war es völlig gleich, ob es sich um Nervenfaser- oder Capillarschichtblutungen handelte, Tabelle 18.

DIAGNOSE	BEFUND	FÄLLE	α_1				α_2				β			γ			
			n	+	++	↑	n	+	++	↑	↓	n	+	↓	n	+	++	↑
akute Leukämie	mit Blutungen	24	4	6	10	4	4	4	4	12	3	20	1	2	5	7	5	4
	ohne Blutungen	16	2	5	9	0	0	6	5	5	0	10	6	2	5	4	4	5
chron. myel. Leukämie	mit Blutungen	18	13	4	1	0	13	2	0	1 und 2↓	1	17	0	0	3	5	5	1
	ohne Blutungen	10	3	6	1	0	5	3	2	0	2	7	1	0	2	3	2	3

Tabelle 18 Elektrophorese und Fundusblutungen bei 40 Patienten mit akuter Leukämie und 28 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie

Die hauptsächlich pathologischen Veränderungen unterworfenen α_1, α_2 und γ-Fraktionen ließen nirgends eine Bevorzugung der Fälle mit Fundusblutungen erkennen. Auch stand im Einzelfall der Grad der Blutung nicht in einem Verhältnis zu dem Ausmaß der Dysproteinämie. Da die Fälle mit ausgeprägten Veränderungen in der Elektrophorese auch immer mit hochgradiger Anämie und Thrombopenie einhergingen, war eine weitere ätiologische Differenzierung nicht möglich.

Chronische myeloische Leukämie

Krankengut 28, Fälle mit Fundusblutungen 18, Fälle ohne Fundusblutungen 10 ; die pathologischen Veränderungen waren bei der chronischen myeloischen Leukämie bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei der akuten Leukämie, trotzdem hätte man hier ein besser verwertbares Ergebnis vermuten können, da die Überlagerung mit der Thrombopenie und der Anämie nicht so stark war. Aber auch hier fand sich eine völlig gleichmäßige Verteilung der Fraktionen sowohl auf die Fälle mit als auch auf die Fälle ohne Netzhautblutungen. Dazu fand sich kein einziger Patient mit stärkerer Dysproteinämie und Netzhautblutungen, ohne daß nicht dann auch Anämie und Thrombopenie stärker ausgeprägt gewesen wären.

Weder bei der akuten Leukämie noch bei der chronischen myeloischen Leukämie ergab sich ein Anhaltspunkt dafür, daß die Dysproteinämie als primär ursächlicher Faktor für das Auftreten von Netzhautblutungen angesehen werden kann, (Tabelle 18) .

Chronische lymphatische Leukämie

Tabellarisch eine Auswertung dieses Krankengutes vorzunehmen lohnte sich nicht, da zu wenig Elektropherogramme angefertigt worden waren, die wenigen wiesen auch nur geringgradige Veränderungen auf.

ɣ) Fundusblutungen und Gerinnungsstatus

Akute Leukämie

Krankengut 50, mit Blutungen 25, ohne Blutungen 25 ; Die

Beurteilung der pathologischen Veränderungen im Gerinnungsstatus gestaltete sich schwierig, sie konnte kaum verläßliche Ergebnisse bringen, da nur in einem Teil der Fälle in zeitlicher Übereinstimmung zur Funduskontrolle eine Untersuchung des Gerinnungsstatus stattfand. Lediglich Blutungs- und Retraktionszeit wurden häufig genug angegeben. In einzelnen Fällen, die foudroyant verliefen, wurde der Gerinnungsstatus eingehender geprüft, dabei waren durchweg alle Funktionen stark gestört oder garnicht vorhanden, das Bild dieser hochgradigen Veränderungen deckte sich mit dem der gleichzeitig bestehenden schweren Anämie, Thrombopenie und Dysproteinämie. Stärkere Störungen in der plasmatischen Blutgerinnung allein traten nie auf, Tabelle 19.

a) Bei den Fällen ohne Fundusblutungen ergab sich folgendes Bild :

Die Blutungszeit war meist normal bis leicht verlängert, in 5 Fällen wurde sie als stark verlängert angegeben.

Die Gerinnungszeit war meist normal, in 3 Fällen war sie stark verlängert.

Die Retraktionszeit war öfters pathologisch als normal.

Prothrombin, Prothrombinverbrauchstest, Antithrombin III sowie die Faktoren V und VII waren meist normal.

b) Bei den Patienten mit Netzhautblutungen waren die Angaben über normale Befunde oder leichte pathologische Veränderungen seltener, schwere krankhafte Störungen wurden dagegen häufiger angegeben. Dies traf vor allem

auf die Blutungszeit, Retraktionszeit, den Prothrombinverbrauchstest, das Antithrombin III und auf die Faktoren V und VII zu, letztere waren teilweise stark erniedrigt. Ein bevorzugtes Auftreten bei einem der beiden Blutungstypen konnten wir nicht feststellen.

OPHTALMOSKOPISCHER BEFUND	HÄMATOLOGISCHER BEFUND	BLUTUNGSZEIT	GERINNUNGSZEIT	RETRAKTIONSZEIT	HEPARINTOLERANZZEIT	PROTHROMBIN	PROTHROMBINVERBRAUCHSTEST
ohne Blutungen	normal	7	6	6	nicht angegeben	5	nicht angegeben
	leicht verlängert	5	nicht angegeben	2	2	nicht angegeben	
	stark verlängert	5	3	4	2	2	2
	keine Retraktion	entfällt		7	entfällt		
mit Blutungen	normal	4	2	3	nicht angegeben	5	3
	leicht verlängert	8	1	6	2	nicht angegeben	3
	stark verlängert	9	1	4	1	6	5
	keine Retraktion	entfällt		9	entfällt		

Tabelle 19 Gerinnungsstatus und Fundusblutungen bei 50 Patienten mit akuter Leukämie

Chronische myeloische Leukämie

Es galt im Bezug auf die Möglichkeiten der statistischen Auswertung dasselbe wie für die akute Leukämie, hinzu kam,

daß die Veränderungen ohnehin nicht so schwerwiegend waren. Krankengut 27, Patienten mit Blutungen 24, Patienten ohne Blutungen 3 ; am auffälligsten war wohl, daß die Patienten mit Nervenfaserschichtblutungen, soweit der Gerinnungsstatus angegeben wurde, meist pathologische Blutungs- und Gerinnungszeiten aufwiesen. Die Capillarschichtblutungen (22 Fälle mit Gerinnungsstatus) wiesen immer normale Werte auf, beim Hinzutreten der Nervenfaserschichtblutungen wurden die Funktionsprüfungen dann als pathologisch angegeben. Man könnte auch sagen, daß, wenn der Gerinnungsstatus überhaupt einmal pathologische Werte aufwies, dann meist auch Nervenfaserschichtblutungen auftraten, die Capillarschichtblutungen dagegen " benötigten " keine wesentlichen Störungen im Gerinnungssystem, um manifest zu werden.

ϑ) Fundusblutungen und Venenfüllung

Akute Leukämie

Krankengut 83 ; 26 Fällen ohne Fundusblutungen stehen 20 Fälle mit Fundusblutungen gegenüber, wenn keine vermehrte Venenfüllung aufgetreten war. Bei der einfach vermehrten Venenfüllung war das Verhältnis 8 : 20, Vv. ++ zeigt ein Verhältnis von 1 : 5 und bei Vv. +++ war es gar 0 : 3. Bei stärkster Venenfüllung fanden sich also immer Blutungen, etwa 80% der stark vermehrten Venenfüllung sind von Fundusblutungen begleitet worden und auch bei der einfach vermehrten Venenfüllung waren es noch

über die Hälfte, während die Patienten ohne stärker erweiterte Venen in weniger als 50% der Fälle Fundusblutungen aufwiesen. Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Fundusblutung auftrat, erwies sich somit als umso größer, je stärker die Venenfüllung war, Tabelle 20.

VENENFÜLLUNG	FÄLLE	OHNE BLUTUNGEN	MIT BLUTUNGEN	N	C	N+C
Vv. ø	46	26	20	2	4	14
Vv. +	28	8	20	2	3	15
Vv. ++	6	1	5	2	0	3
Vv. +++	3	0	3	1	0	2

VENENFÜLLUNG	FÄLLE	OHNE BLUTUNGEN	MIT BLUTUNGEN	N	C	N+C
Vv. ø	13	6	7	1	3	3
Vv. +	25	12	13	2	6	5
Vv. ++	10	3	7	0	5	2
Vv. +++	2	0	2	0	1	1

Tabelle 20 Fundusblutungen und Venenfüllung bei 83 Patienten mit akuter Leukämie (oberer Anteil der Aufstellung) und 50 Patienten mit chron. myel. Leukämie (unterer Anteil der Aufstellung)

Chronische myeloische Leukämie

Krankengut 50 ; von 13 Patienten ohne vermehrte Venenfüllung wiesen 7 Fundusblutungen auf und 6 nicht. Etwa das gleiche Verhältnis fand sich auch bei Patienten mit einfach vermehrter Venenfüllung. Von den 12 Fällen mit sehr stark erweiterten Venen hatten 9 Fundusblutungen, 3 nicht. Im Gegensatz zur akuten Leukämie traten bei der chronischen myeloischen Leukämie die Fundusblutun-

gen bei Patienten mit und ohne vermehrte Venenfüllung etwa gleich häufig auf. Nur bei sehr starker Venenfüllung konnte man auch meist mit dem gleichzeitigen Auftreten einer Fundusblutung rechnen, Tabelle 20.

Chronische lymphatische Leukämie

Krankengut 40 ; die Fundusblutungen traten völlig gleichmäßig verteilt auf sowohl bei Patienten, deren Venen keine Erweiterungen zeigten als auch bei solchen, die eine einfach vermehrte Venenfüllung aufwiesen. Der einzige Patient mit stark vermehrter Venenfüllung hatte gleichzeitig auch Capillar- und Nervenfaserschichtblutungen.

✖) Fundusblutungen und Infekte

Akute Leukämie

Die schon bei der vermehrten Venenfüllung auffällige Tatsache, daß bei Hinzutreten klinischer Symptome, wie sie auf S. 26/27 zum Teil angegeben wurden, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens stärker erweiterter Venen wesentlich größer wurde, ist auch für die Fundusblutungen genauer geprüft worden. Eine Differenzierung war jedoch durch die meist gleichzeitig bestehende Anämie und Thrombopenie schwierig.
Aus der Zahl der Patienten, die keine Fundusblutungen zeigten, wurden 10 ausgewählt, die eine hochgradige An-

ämie oder Thrombopenie und Gerinnungsstörungen aufwiesen. Bei 2 von diesen Fällen bestand ein psoriasiformes Ekzem, die übrigen Patienten waren von Begleiterkrankungen frei. Auf der anderen Seite gab es einige Patienten, die bei einer geringer ausgeprägten Anämie und Thrombopenie Fundusblutungen und dabei gleichzeitig hohe septische Temperaturen bei eitriger Nephritis oder bei einer Pneumonie zeigten. Wie schwierig die Beurteilung solcher Einflüsse jedoch war, zeigte das Beispiel eines Patienten, der im Verlaufe seiner Erkrankung die verschiedensten Grade von Anämie und Thrombopenie aufwies, dazu sehr oft auch Fundusblutungen, jedoch ohne Relation zueinander. So wies er zB. bei einer Anämie von 3,6 Mill. Erythrozyten/ml Blut und einer Thrombopenie von 11 000/ml Blut starke Nervenfaser- und Capillarschichtblutungen auf, eine Woche später fanden sich bei 2,2 Mill. Erythrozyten und 7 600 Thrombozyten nicht nur keine frischen Blutungen, sondern die älteren waren auch schon fast völlig resorbiert worden. 3 Wochen später stellte sich dann bei dem Patienten eine abzedierende Pneumonie ein, an der der Patient ad exitum kam, ohne daß sich noch einmal Blutungen am Netzhautparenchym gezeigt hätten.

f) Fundusblutungen und Therapie

Akute Leukämie

Der Einfluß der Therapie auf das Auftreten von Fundus-

blutungen wurde bei 26 Patienten genauer untersucht, die seit Beginn der ophtalmoskopischen Untersuchung unter einer differenten Behandlung standen. Als hämatologisches Kriterium wurde die Zahl der Erythrozyten gewählt, da diese oft angegeben wurde und so am verläßlichsten in einen zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie gebracht werden konnte.

Die Erythrozytenwerte schwankten zwischen Zahlen unter 1,6 Mill/ml Blut bis zu 4,2 Mill./ml Blut. Die Verteilung war ziemlich gleichmäßig mit allmählicher Abnahme zu höheren Erythrozytenzahlen. Blutungen hatten 7 Patienten, ohne blieben 19. Nur rund 27% hatten also Fundusblutungen, das waren ungefähr 30% weniger als bei Patienten ohne differente Therapie, Tabelle 21.

ERYTHROZYTENZAHL	N +	N Ø	C Ø	C +	HÄUFIGKEITSVERT.
unter 2,2 Mill.	4	9	7	6	13 (50 %)
2,2 Mill.-2,6 Mill.	0	1	0	1	1 (3,8 %)
über 2,6 Mill.	3	9	12	0	12 (46,2 %)
insgesamt	7	19	19	7	26 (100 %)

Tabelle 21 Fundusblutungen und Erythrozytenzahl bei 26 Patienten mit akuter Leukämie, die unter einer differenten Therapie standen.

Bei den Nervenfaserschichtblutungen ergaben sich keine Unterschiede zu den unbehandelten Fällen, ganz anders sah das Bild dagegen bei den Capillarschichtblutungen aus. Fast alle Fälle mit Blutungen fanden sich unterhalb 2,2 Mill. Erythrozyten/ml Blut und ab 2,6

Mill. Erythrozyten/ml Blut gab es überhaupt keine Blutungen mehr. Durch den Einfluß der Therapie traten die Fundusblutungen offenbar seltener auf, besonders die Capillarschichtblutungen schienen in den Bereich einer Höhergradigen Anämie verschoben.

Chronische myeloische Leukämie

In diesem Krankengut fanden sich beim Vergleich der behandelten Fälle mit den unbehandelten Initialfällen keine wesentlichen Unterschiede, weder in der Verteilung der Fundusblutungen überhaupt noch in der Verteilung der beiden Blutungstypen im einzelnen auf die verschiedenen Anämiegrade.

Das gleiche galt für die chronische lymphatische Leukämie.

μ) Fundusblutungen und Sektionsbefunde

Akute Leukämie

Zahl der Sektionen 30 ; Fundusblutungen hatten, oft noch 2 - 3 Tage ante finem, 18 Patienten. Nur 5 von ihnen wiesen bei der Sektion Hirnblutungen auf, Blutungen in den Magen-Darmtrakt und das Genitale fanden sich bei 3/4 der Fälle, dagegen nur in 1/4 der Fälle bei Patienten, die keine Fundusblutungen gezeigt hatten. Hirnblutungen

wurden bei den Patienten, die keine Netzhautblutungen gezeigt hatten, nicht gefunden.

Chronische myeloische Leukämie

Zahl der Sektionen 10 ; einer von 6 Patienten, die Fundusblutungen aufgewiesen hatten, zeigte bei der Sektion multiple Blutungen im Gehirn, bei 3 Fällen wurden Blutungen an den Schleimhäuten des Magen-Darmtraktes und des Genitale festgestellt. Von den 4 Patienten, die ohne Fundusblutungen geblieben waren, wies ein Fall eine Unterblutung der Schleimhaut des Genitale auf, Hirnblutungen wurden nicht gefunden.

Chronische lymphatische Leukämie

Hier war nur eine Sektion vorgenommen worden, der Patient hatte vorher nie Fundusblutungen aufgewiesen, es wurden keine Hirnblutungen, aber Blutungen in alle Schleimhäute nachgewiesen.

Bei allen 3 Leukämieformen traten Hirnblutungen nur bei Patienten auf, die auch Fundusblutungen gezeigt hatten, jedoch waren sie insgesamt,im Vergleich zur Anzahl der Fundusblutungen, relativ selten ; Blutungen in der Retina bedingten offenbar keineswegs auch das Auftreten von Blutungen in der Hirnsubstanz.

Eine hämorrhagische Diathese der Schleimhäute des Digestions- und Genitaltraktes wurde bei Patienten mit und ohne Fundusblutungen festgestellt, jedoch deutlich bevorzugt bei Fällen, die Netzhautblutungen aufgewiesen hatten.

C. Diskussion

I. Allgemeiner Teil

Das vielfältige und wechselvolle Erscheinungsbild der Retinopathia leucämica wurde von zahlreichen früheren Untersuchern auf sehr verschiedene Ursachen zurückgeführt. Das ist bei der Vielzahl möglicher Kausalfaktoren nicht verwunderlich. Anämie, Thrombopenie, pathologischer Gerinnungsstatus, Dysproteinämie und dazu die gefäßschädigenden Einflüsse, wie sie bei einer Infektion als Toxine, bei der Dysproteinämie möglicherweise als Allergene mit im Spiel sind,und schließlich die Infiltration der Gefäßwände und der Netzhaut durch zelluläre Elemente überschneiden sich in komplexer Form.
Die Widersprüche in den Ergebnissen der Autoren treten schon hervor bei dem Vergleich der einzelnen Statistiken über das Auftreten von Netzhautblutungen und der übrigen zu beobachtenden Veränderungen bei den 3 untersuchten Leukämieformen.Vergleiche werden durch den Wandel der klinischen Einteilung der Leukämien erschwert.

1929 fanden BORGESON und WAGENER bei 87,3 ihrer Patienten mit myeloischer Leukämie (79 Fälle) Augenhintergrundsveränderungen, bei den Patienten mit lymphatischer Leukämie waren es 34% (59 Fälle). Sie beschrieben diese Veränderungen als " venöse Hyperämie mit und ohne Fun-

dusblutungen und mit leukämischen Infiltraten, ferner Blutungen und Schlängelung der Venen und eine Retinitis, die von der bei Anämie vorkommenden nicht zu unterscheiden ist."

1930 fand LARSSON bei 7 Fällen mit myeloischer und 7 mit lymphatischer Leukämie fünf- bzw. dreimal Augenhintergrundsveränderungen, die er folgendermaßen aufteilte : Patienten mit geringgradig dilatierten Venen, solche mit weiten Gefäßen und Blutungen und solche mit Blutungen und Papillenveränderungen.

OLMER, POURSINES und FARNARIER fanden 1952 bei 25 Patienten mit akuter Leukämie in 76% der Fälle Augenhintergrundsveränderungen, die vor allem aus einem "anämischen Fundus, Hämorrhagien, flockigen retinitischen Exsudaten und venöser Anschoppung"bestanden.

LINQUETTE, VOUTERS und GOUDEMAND (1952) betrachteten das Auftreten des Gesamtbildes der Retinopathia leucämica als obligat.

CULLER (1954) fand bei insgesamt 144 an Leukämie erkrankten Patienten bei der "akuten lymphatischen Form" in 40%, bei der "akuten myeloischen Form" in 71%, bei der "chronischen myeloischen Form" in 42% und bei der "chronischen lymphatischen Form" in 46% der Fälle Augenhintergrundsveränderungen. Die Fundusveränderungen teilte er folgendermaßen ein : 1. Anämische Retinopathie mit runden Hämorrhagien. 2. Vermehrte Venenfüllung. 3. Vermehrte Venenfüllung mit kleinen Herdchen und Spritzerblutungen. 4.Vermehrte Venenfüllung mit leukämischen

Opticus- und Netzhautinfiltrationen. 5. Venenverschluß mit präretinalen Blutungen.

ALTENBERGER (1958) fand die Retinopathie bei den akuten Leukämien häufiger auftretend als bei den chronischen Formen (41 Fälle).

1961 berichteten ALLEN und STRATSMAA über 76 Fälle mit verschiedenen Leukämieformen, bei denen sich in 50% der Fälle Veränderungen am Fundus eingestellt hatten. Dabei beobachteten sie, daß die Fälle mit akuter Leukämie viermal sooft Veränderungen aufwiesen wie die übrigen Patienten. Die pathologischen Befunde bestanden hauptsächlich in leukämischen Infiltrationen und Blutungen der verschiedensten Art und Schweregrade. Die Masse der Blutungen lag in der äußeren Ganglienzellschicht und in der plexiformen Schicht; ihr erstes Auftreten erfolgte meist im Bereich der Capillarschichten.

1964 schließlich fanden MAINEKE und VIDEBAK bei 2/3 von 40 Patienten mit akuter und chronischer myeloischer Leukämie Veränderungen am Fundus, die in stark verbreiterten Venen, Fundusblutungen, Exsudaten, Papillen- und Retinalödem sowie leukämischen Infiltraten bestanden.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen des eigenen Krankengutes zeigte, daß unsere Werte sich etwa mit denen früherer Autoren deckten. Die vergleichsweise sehr viel höheren Werte bei BORGESON bzw. OLMER kamen dadurch zustande, daß diese einmal die Ergebnisse der

histologischen Untersuchungen mit hereingebracht hatten, dies war in unserem Krankengut nicht vorgenommen worden, sie hätte sicherlich ophtalmoskopisch nicht sichtbare Veränderungen aufgezeigt. Zum anderen waren wohl durch den Einfluß der Therapie bei einigen Patienten die Veränderungen am Netzhautparenchym nicht so klar zu Tage getreten, vor allem bei Patienten, die mit Corticosteroiden behandelt worden waren. Schließlich hatten die meisten früheren Autoren die Gesamtzahl der Augenhintergrundsveränderungen zahlenmäßig zugrunde gelegt, verfuhr man nach diesem Prinzip, so ergaben sich für das eigene Krankengut folgende Werte:

Akute Leukämie : 64,7 %

Chronische myeloische Leukämie : 79,2 %

Chronische lymphatische Leukämie : 48,7 %

Diese Ergebnisse weichen nicht wesentlich von denen ab, die BORGESON, OLMER sowie CULLER fanden.

Wenn LINQUETTE und BARZINSKAYA bei der akuten Leukämie Augenhintergrundsveränderungen für obligat hielten, so konnten dies die eigenen Untersuchungen nicht bestätigen. Wir verfügten über eine ganze Anzahl einwandfrei gesicherter akuter Leukosen, bei denen während des gesamten Krankheitsverlaufes die ophtalmoskopischen Kontrollen des Fundus nie Veränderungen in der Retina erkennen ließen.

II. Spezieller Teil

a) Papille

Die Möglichkeiten, die sich bei der Suche nach der Patho-

genese der Augenhintergrundsveränderungen ergeben, sind reichlich ausgeschöpft worden. Das gilt auch für das Papillenödem, obwohl es keine sehr häufige Veränderung am Fundus darstellt. Im folgenden Schema wurde versucht, einige der wichtigsten Theorien gegenüberzustellen (Abb. 9).

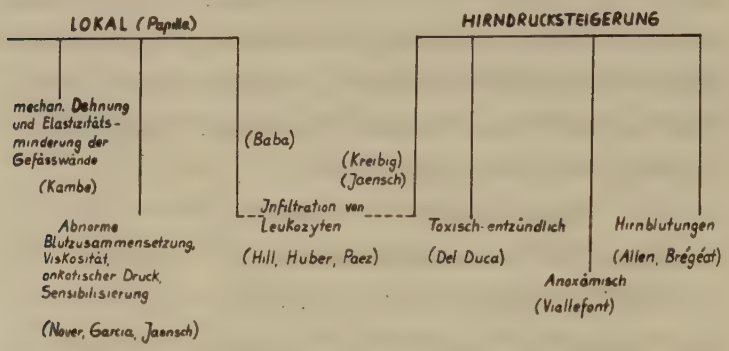


Abbildung 9 Zusammenstellung einiger pathogenetischer Vorstellungen zur Entstehung des Papillenödems

KAMBE (1914) nahm an, daß durch die verlangsamte Blutzirkulation, Dehnung und Minderung der Elastizität der Gefäßwände ein vermehrter Austritt von Blutplasma aus dem Gewebe erfolge und daß dies zu einem lokalen Ödem der Papille führe.

BABA (1935) fand bei der histologischen Untersuchung der Augen eines an Leukämie verstorbenen Mädchens die Sehnervenscheide und den Pialtrichter stark von Lympho-

zyten infiltriert und hielt dies für die Ursache des Auftretens einer Stauungspapille.

KREIBIG (1939) fand auch massive leukämische Infiltrate, jedoch weniger in den Sehnervensepten selbst als vielmehr als subdurales Infiltrat von großer Ausdehnung in der mittleren Schädelgrube. Er glaubte hierin die Ursache für einen erhöhten Hirndruck gefunden zu haben, den er für die Entstehung des Papillenödems verantwortlich machte.

HILL (1932), HUBER (1961) und PAEZ (1964) glaubten, daß beide Theorien ihre Berechtigung haben und hoben sowohl die lokale intra- und peripapilläre wie auch die allgemeine cerebrale leukozytäre Infiltration als wichtige ätiologische Faktoren hervor.

VIALLEFONT (1957) zog die Möglichkeit eines durch Anoxämie entstandenen cerebralen Ödems in Betracht mit nachfolgender Steigerung des Hirndruckes.

ALLEN und STRATSMAA (1961) und BREGEAT (1962) hielten eine Genese, nach der durch intracerebrale Blutungen ein Hirnödem mit Drucksteigerung eintrat, für am wahrscheinlichsten.

DEL DUCA (1974) verglich das Bild der Papille bei Leukämie mit dem, das bei einer serösen Meningitis auftritt. Er hielt diese Papillenveränderungen für den Folgezustand einer intracraniellen Drucksteigerung, die durch die Einwirkung der bei Anämie und Leukämie vorhandenen Toxine bewirkt wurde. Bei den vorgenommenen Lumbalpunktionen fand er den Liquordruck jedesmal erhöht.

NOVER (1961), GARCIA (1964) und andere, die bei M. Waldenström und anderen Dys- und Paraproteinämien dieselben Veränderungen an der Papille beobachteten wie bei den Leukämien, machten die abnorme Blutzusammensetzung, die sich in einer Veränderung des onkotischen Druckes und der Viskosität des Blutes, möglicherweise auch in einer Sensibilisierung zeigte, für diese Erscheinungen verantwortlich. Es lag nahe, diese Faktoren auch bei den bei Leukämien auftretenden Dysproteinämien als ätiologisch wirksam in Betracht zu ziehen.
In einer Verbindung dieser zuletzt genannten Theorie und der von KREIBIG gemachten Beobachtung der intracerebralen Leukozyteninfiltration mit den Folgen der Hirndrucksteigerung sah JAENSCH (1929) die wesentlichen Faktoren zur Entwicklung eines Papillenödems.

Eine ausführliche Stellungnahme zu diesen Theorien auf Grund eines Vergleiches mit den eigenen Untersuchungen war leider nicht möglich, da keine histologischen Untersuchungen vorgenommen worden sind und auch die Messung der Blutviskosität nicht durchgeführt werden konnte. Zur Verursachung der Stauungspapille durch intracerebrale Blutungen konnte beigetragen werden, daß in 3 von 7 Fällen mit Papillenödem diffuse petechiale Blutungen gefunden wurden, jedoch nie Zeichen vermehrten Hirndruckes. Desgleichen fanden sich nur in einem Fall makroskopisch sichtbare myeloische Infiltrate, aber auch hier kein Anhalt für eine Hirndrucksteigerung.

Es sprach wohl bei der akuten Leukämie alles dafür, daß die pathologischen Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweiße im Sinne einer Dysproteinämie als ätiologische Faktoren im Vordergrund standen. Bestimmt spielten aber auch Schädigungen der Gefäßwände und toxische Einflüsse eine Rolle, die Hirndrucksteigerung als solche war offenbar weniger entscheidend. Bei den chronischen leukämischen Erkrankungen traten die toxischen und dysproteinämischen Faktoren sicherlich zurück gegenüber rein mechanischen Einflüssen, wie sie durch die starke Leukozytose bedingt sein konnten und eventuell doch auftretende, jedoch makroskopisch nicht sichtbare, leukozytäre Infiltrationen mit nachfolgender chronischer Entzündung.

b) Venenfüllung

Ein solch große Anzahl von möglichen Causalfaktoren wie bei der Pathogenese des Papillenödems sind für die Entstehung der vermehrten Venenfüllung nicht diskutiert worden. Es wurde schon sehr früh ein hämodynamischer und ein gefäßschädigender Faktor postuliert. Abbildung 10 gibt einen Überblick über einige der wesentlichsten Vorstellungen.

1960 veröffentlichte HEINRICH eine Arbeit, in der er über einen Fall von chronischer myeloischer Leukämie referierte, bei dem sich mit dem unter der Therapie normalisierenden Blutbild auch die stark erweiterten und geschlängelten Venen wieder völlig auf ein normales

Kaliber zurückbildeten (photographische Dokumentation). Zu Beginn der Behandlung betrug die Leukozytenzahl 493 000, nach der Remission 6 500. Alle anderen hämatologischen Befunde waren unauffällig, klinische Komplikationen traten nicht auf, es bestand lediglich eine durch Blutung hervorgerufene, irreversible Innenohrschwerhörigkeit. HEINRICH führte die Venenerweiterung auf eine durch die enorme Vermehrung der Leukozyten bedingte Überdehnung der Gefäßwände zurück.

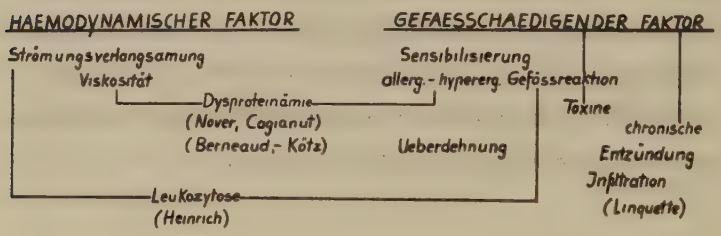


Abbildung 10 Zusammenstellung einiger wesentlicher pathogenetischen Vorstellungen zur Entwicklung einer vermehrten Venenfüllung

NOVER (1963) imitierte experimentell ein " sludged blood" durch Zufuhr von Fremdkolloiden, wobei das Ausmaß der Strömunsphänomene abhängig war von Form und Molekulargewicht der applizierten Substanz. Er war der Ansicht, daß die im menschlichen Blut auftretenden hochmolekularen Proteine für die Zähflüssigkeit des Blutes verantwortlich seien, die dann zu den starken Dilatationen der Venen führte. Weiterhin gelang es ihm auch, zum Beweis der gestörten Gefäßpermeabilität experimentell Diapedese-

blutungen auszulösen, wenn er vorher sensibilisierten Tieren Injektionen mit hochviskösem Fremdkolloid verabreichte.
Die eigenen Untersuchungen sprachen, abhängig davon, ob es sich um die akute oder die chronische myeloische bzw. chronische lymphatische Leukämie handelte, einmal mehr für die eine und einmal mehr für die andere Theorie.

Bei der akuten Leukämie war eine gleichmäßige Verteilung der Fälle mit vermehrter Venenfüllung auf alle Leukozytenbereiche gefunden worden, die pathologische Elektrophoresen aufweisenden Patienten zeigten nicht bevorzugt erweiterte Venen. Auffällig war jedoch, daß zusammen mit dem Auftreten einer klinischen Symptomatik, die auf ein entzündliches Geschehen hinwies, auch häufig stark erweiterte und prall gefüllte Venen beobachtet wurden.
Bei der akuten Leukämie war offensichtlich die Anzahl der Leukozyten von untergeordneter Bedeutung, doch auch pathologische Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutproteine waren nicht die entscheidenden Faktoren. Wir hatten den Eindruck, daß vor allem toxische Einwirkungen auf die Gefäßwände von wesentlicher Bedeutung waren.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie fand sich eine eindeutige Häufung der Fälle mit vermehrter Venenfüllung bei hohen Leukozytenzahlen, die Dysproteinämie war meist

nicht stark ausgeprägt, toxische Einflüsse ließen sich durch die seltene Angabe klinischer Komplikationen kaum vermuten.
Die eigenen Ergebnisse sprachen am meisten für die Folgerung von HEINRICH, nach der bei der chronischen myeloischen Leukämie die enorm hohe Zahl der Leukozyten den entscheidenden Faktor für die Entstehung der Venenerweiterung darstellt.

Hinsichtlich der chronischen lymphatischen Leukämie ergaben sich in unserem Krankengut keine Hinweise, die für eine entscheidende Bedeutung eines der angeführten Faktoren zur Entstehung der vermehrten Venenfüllung hätte sprechen können.

c) Fundusblutungen

Ein Vergleich der Ergebnisse über die Häufigkeitsverteilung der Fundusblutungen im eigenen Krankengut mit denen früherer Autoren war nicht möglich, da fast jeder eine andere Einteilung vorgenommen hatte, insbesondere die Fundusblutungen und die Venenfüllung zahlenmässig nie getrennt erfaßt wurden. Wir hatten diese Differenzierung noch weiter zu treiben versucht und auch die verschiedenen Blutungstypen getrennt registriert. Diese Einteilung hat neue Gesichtspunkte ergeben und ihre Berechtigung erwiesen.

Am häufigsten wurden die Fundusblutungen mit der Anämie in Verbindung gebracht, vor allem bei perniziöser Anämie fiel das blasse Kolorit des Fundus auf und Blu-

tungen in der Netzhaut bei Anämie waren schon lange bekannt. Zu dem Befund der anämischen Abblassung kann im Bezug auf das eigene Krankengut gesagt werden, daß sie verhältnismäßig selten auffiel.
BORGESON und WAGENER (1929) sahen in der Anämie die wesentliche Ursache für das Entstehen einer Fundusblutung, GIBSON (1938) glaubte einen direkten zahlenmässigen Zusammenhang gefunden zu haben zwischen Erythrozytenzahlen und Fundusblutungen, das gleiche Ergebnis stellten auch LINQUETTE (1952) und COSNETT (1959) fest.

Für einen entscheidenden Einfluß der Anämie zusammen mit der Thrombopenie waren KEARNS (1956) und ALTENBERGER (1958).

Dagegen sprachen ALLEN und STRATSMAA (1961), VESELINOVIC (1962) und MAINEKE und VIDEBAK (1964) der Anämie einen alleinigen oder hauptsächlichen Einfluß ab.

Die eigenen Ergebnisse führten nun zu einer Differenzierung der bisherigen Ansichten. Bei Unterscheidung des Blutungstyps ergaben sich zwischen den verschiedenen Leukämieformen Unterschiede, die gewisse Schlußfolgerungen zu erlauben schienen.
Bei der akuten Leukämie fanden sich sowohl die Nervenfaserschicht- als auch die Capillarschichtblutungen eindeutig gehäuft bei einer hochgradigen Anämie.
Bei der chronischen myeloischen Leukämie zeigten allein die Capillarschichtblutungen die Tendenz, bei höher-

gradiger Anämie häufiger aufzutreten, für die selten gefundenen Nervenfaserschichtblutungen war diese Tendenz nicht nachzuweisen. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie fand sich mit stärkerer Anämie eine Zunahme beider Blutungstypen.

Der Versuch, Thrombopenie, hämorrhagische Diathese und Fundusblutungen in Beziehung zu bringen, erbrachte folgendes : bei der akuten Leukämie traten die Fundusblutungen meist als Nervenfaserschichtblutungen zusammen mit einer hämorrhagischen Diathese der Haut auf. Bei der chronischen myeloischen Leukämie stellten sich die Netzhautblutungen als Capillarschichtblutungen ohne gleichzeitige hämorrhagische Diathese von Haut und Schleimhäuten ein. Die gleichen Beobachtungen machte auch HEINRICH (1960).

Bei der akuten Leukämie trat eine ausgeprägte Anämie fast immer mit einer hochgradigen Thrombopenie zusammen auf. Bei der Auslösung der überwiegend gefundenen Nervenfaserschichtblutungen dürfte neben der Anämie auch die Thrombopenie wesentlich mitgespielt haben. Leider war eine genauere ätiologische Differenzierung, wie sie im Abschnitt " Fundusblutungen, Anämie und Thrombopenie " versucht worden war, ohne Erfolg geblieben, da durch die regelmäßige Überschneidung beider Komponenten nicht gezeigt werden konnte, welcher von beiden nun die entscheidendere Bedeutung zukam.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie fehlte die Thrombopenie meist ganz oder war nur schwach ausgeprägt. Die Blutaustritte erfolgten überwiegend im Bereich der Capillarschichten. Neben der Anämie könnten hier eine

Schädigung der Capillarwände durch Leukozyteninfiltration oder durch chronische Hypoxämie von Bedeutung gewesen sein.
Für die Entstehung der Nervenfaserschichtblutungen schienen also Anämie und Thrombopenie von wesentlicher Bedeutung, bei den Capillarschichtblutungen war neben dem Einfluß dieser beiden Faktoren auch eine Schädigung der Capillarwände durch Toxine (akute Leukämie) oder chronische Hypoxämie und Leukozyteninfiltration (chronische myeloische Leukämie) denkbar.

Neben der Anämie und der Thrombopenie waren vor allem bei der akuten Leukämie die sehr massiven Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweiße als ätiologisch bedeutsam für die Entstehung von Fundusblutungen zu prüfen. Es gab eine ganze Reihe von Autoren, die in den letzten Jahren über das Auftreten von Netzhautblutungen bei M. WALDENSTRÖM und anderen Paraproteinosen berichtet haben (MARCONE, HOFFMANN-EGG, GARCIA, DOLENEK und WIEDERMANN, CALMETTE, BERNEAUD-KÖTZ sowie ACKERMANN). Letzterer berichtete, daß nach einer Plasmapheresebehandlung sich das Bild des Augenhintergrundes wesentlich gebessert habe. NOVER machte eine durch allergisch-hyperergische Gefäßreaktion, die durch abnorme Serumproteine ausgelöst wurde, verursachte Störung der Gefäßpermeabilität für die Blutungen verantwortlich(1965). WALDENSTRÖM nahm an, daß die Gefäßabdichtung durch pathologische Eiweißkörper vermindert sei.
Die eigenen Ergebnisse zeigten folgendes : auch eine stark ausgeprägte Dysproteinämie bedingte nicht das Auf-

treten einer Netzhautblutung, es fanden sich gleich viele Fälle mit und ohne Fundusblutungen, auch wenn die Dysproteinämie sehr ausgesprochen war. Hinweise, die für eine alleinige oder zumindest wesentliche ätiologische Bedeutung der Dysproteinämie für die Entstehung von Fundusblutungen hätten sprechen können, fanden wir nicht. Es gab in unserem Krankengut nicht einen Patienten, der Fundusblutungen gezeigt hätte bei einer ausgeprägten Dysproteinämie, ohne daß nicht gleichzeitig dann auch eine starke Anämie oder Thrombopenie bestanden hätte, die eine entsprechende ätiologische Zuordnung problematisch machte.

Es gab auch Fälle , die bei gleichzeitig bestehender ausgeprägter Anämie , extremer Thrombopenie, stark pathologischem Gerinnungsstatus und Dysproteinämie dennoch keine Blutungen am Netzhautparenchym zeigten. Hier " fehlten " die lokalen oder generalisierten toxischen Einflüsse, die auch bei der Pathogenese der vermehrten Venenfüllung und des Papillenödems von Bedeutung waren. Die schweren krankhaften Veränderungen im hämatologischen Status machten den Patienten "blutungsbereit" , es genügten dann die kleinsten Alterationen, um eine Blutung auszulösen. In vielen Fällen, bei denen diese schweren hämatologischen Veränderungen vorlagen, setzten die Fundusblutungen erst nach dem Auftreten einer Infektion ein, dabei war es gleich, ob es sich um eine Infektion der Haut oder parenchymatösen Organe handelte, bei Überstehen der Krankheit bildeten sich

die Fundusblutungen in manchen Fällen rasch zurück. Bisweilen blieb die Art der Infektion auch ungeklärt, der Indikator für deren Vorliegen waren hohe Temperaturen, und oft traten gerade in dieser Zeit häufiger und stärker Netzhautblutungen auf.

Daneben gab es auch Patienten, die bei aller Schwere ihres Krankheitsbildes und trotz massiver Begleitinfektion keine Fundusblutungen - oft auch sonst keine hämorrhagische Diathese zeigten. Eigenartigerweise wurde dies meist im Terminalstadium der Erkrankung beobachtet.

D. Zusammenfassung

Anhand des Krankengutes der Medizinischen Universitätsklinik Marburg wurden bei 175 Patienten mit akuter, chronischer myeloischer und chronischer lymphatischer Leukämie die Beziehungen zwischen den Veränderungen des Augenhintergrundes und des hämatologischen Status untersucht.

1. Die häufigsten Veränderungen des Augenhintergrundes bestanden in vermehrt gefüllten und geschlängelten Venen, Netzhautblutungen, die entweder strich-, streifen- und flächenförmig auftraten und in die Nervenfaserschicht zu lokalisieren waren oder kleinen punkt- und fleckförmigen Blutungen, die im Capillarnetz im Bereich der inneren Körnerschicht austraten sowie in Retinal- und Papillenödemen.

2. Bei der akuten Leukämie wurden gemischte Blutungen,

die zum kleineren Teil aus Capillar- und zum größeren Teil aus Nervenfaserschichtblutungen bestanden, am häufigsten angetroffen. Bei der chronischen myeloischen Leukämie fanden wir die Einzelblutung in Form der Capillarschichtblutung am häufigsten. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie wurden sowohl beide Blutungstypen - Capillar- bzw. Nervenfaserschichtblutungen - als auch die Art ihres Auftretens als Einzel- oder Mischblutung gleich häufig beobachtet.

3. Ein für eine der 3 Leukämieformen pathognomonisches Bild wurde nicht gefunden. Am ehesten hätte dies noch für die bei der chronischen myeloischen Leukämie auftretenden Capillarschichtblutungen gelten können, wenn diese in der sogenannten Kokardenform auftraten.

4. Die Augenhintergrundsveränderungen besaßen keine prognostische Bedeutung. Manchmal deutete das Auftreten von Nervenfaserschichtblutungen bei den chronischen Verlaufsformen auf den Übergang ins Terminalstadium hin. Bei den akuten Leukämien war die Ausbildung eines Papillenödems oft ein signum mali ominis.

5. Die vermehrte Venenfüllung war bei der akuten Leukämie mit dem Einfluß gefäßschädigender Toxine und der Dysproteinämie, bei der chronischen myeloischen Leukämie mit der Leukozytose zu korrelieren.

6. Dysproteinämie, leukozytäre Infiltration und Toxine, ohne Erhöhung des intracraniellen Druckes, waren ätiologische Faktoren bei der Bildung eines Papillenödems.

7. Anämie, Thrombopenie, Veränderungen im Gerinnungsstatus

und Toxine waren von entscheidender Bedeutung für die Entstehung der Fundusblutungen bei der akuten Leukämie. Neben diesen Faktoren traten bei der chronischen myeloischen Leukämie Schädigungen der Capillarwände durch chronisch einwirkende Noxen hinzu (Capillarschichtblutungen).

8. Die hämorrhagische Diathese der Haut und Schleimhäute stand in keinem bestimmten zeitlichen Verhältnis zu dem Auftreten von Fundusblutungen. Bei der chronischen myeloischen Leukämie stellten sich die Netzhautblutungen fast immer ohne hämorrhagische Diathese ein.

9. Bei Patienten, die unter einer differenten Therapie standen, war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fundusblutungen nur etwa halb so groß wie bei unbehandelten Patienten.

E. Literaturverzeichnis

ACKERMANN, A. L.: Augenveränderungen bei M. Waldenström und ihre Behandlung. ref. Zbl. Opht. 86, 154, 1962

ALLEN, R. A. und STRAATSMA, B. R.: Ocular involvement in leukemia and allied disorders. Arch. of Opht. 66, 490, 1961

ALTENBERGER, ST.: Augenhintergrundsveränderungen bei den Leukämien. ref. Zbl. Opht. 75, 187, 1958

ARCHANGEL'SKIJ, V.: Über intraoculäre Veränderungen bei Leukämien. ref. Zbl. Opht. 32, 330, 1935

ASPERTI, G. und BETTAGLIO, M.: Veränderlichkeit des Augenhintergrundes bei der akuten Leukämie. ref. Zbl. Opht. 88, 302 1963

ASPERTI, G., MAGGI, G. und NESPOLI, M.: Augenspiegelbefund bei der akuten Leukämie. ref. Zbl. Opht. 88, 246 1963

ASPERTI, G. und MAGGI, G.: Augenspiegelbefund bei chronischer Leukämie. ref. Zbl. Opht. 88, 246 1963

BABA, H.: Ein Fall von Leukämieauge mit Stauungspapille. ref. Zbl. Opht. 34, 301 1935

BEREZINSLAYA, D. L. und SIGAEVA, O. L. : Veränderungen im Sehorgan bei Blutkrankheiten. ref. Zbl. Opht. 76, 145 1954

BERNEAUD-KÖTZ, G. und JAHNKE, K. : Über einen Fall von ungewöhnlicher Dys- und Paraproteinämie mit auffallenden Augenhintergrundsveränderungen. Klin. Mbl. Aghlk. 125, 160 1954

BERNEAUD-KÖTZ, G. und LIEBEGOTT, K. : Zur Histologie der Augenveränderungen bei der Makroglobulinämie Waldenström. Zbl. Opht. 89, 168 1964

BONNET, P. : La rétinite leucémique (leucémie myéloide) Journ. Méd. Lyon 1933, p. 169 Märzheft ref. Zbl. Opht. 33, 301 1935

BORGESON, E. und WAGENER, H. P. : Changes in the eye in leukemia. Amer. J. of med. Sciences 177, 663 1929 ref. Zbl. Opht. 22,220, 1930

CAGIANUT, B . : Le syndrome oculaire de la macroglobulinémie. Ann. Oculist. 191, 579 1958 ref. Zbl. Opht. 76, 57 1954

CAGIANUT, B. und HOFFMANN-EGG, L.: Über Augenhintergrundsveränderungen bei Makroglobulinämie. Graefe's Archiv 153, 391 1953

CALMETTE, L., DÉODATI, F. und BEC, P. : Der Augenhintergrund bei der Makroglobulinämie. ref. Zbl. Opht. 85, 160 1962

COSNETT, J.I. und McLEOD, I. N. : Hémorrhagies rétiniennes dans des cas d'anémies graves Arch. d'Opht. 20, 1892 1960

CULLER, J. M. : Fundus changes in leukemia. Trans . Amer. Opht. Soc. 49, 445 1952
ref. Zbl. Opht. 62,152 1954

DEL DUCA, M. : Eine neue Theorie der Pathogenese der papillo-retinalen Läsionen bei den perniciösen Anämien und Leukämien.
ref. Zbl. Opht. 31, 75 1934

EL MASRI , A. : Netzhautblutungen bei Blutkrankheiten. ref.Zbl.Opht.62 1o5 1954

DOLENEK, M. und WIEDERMANN, B. : Augenveränderungen bei Makroglobulinämie. ref. Zbl. Opht. 72 313 1957

GARCIA, C. und FERNANDEZ ,L. : Waldenström's disease and ocular fundus.
Amer. Journ. of Opht. 57, 1964

GIBSON, G. : Clinical significance of the retinal changes in leukemia.
Arch. of Opht. 20, 364 1938
ref.Zbl.Opht. 43,77 1939

GRZEDZIELSKI, J. Netzhautblutungen bei akuter myeloischer Leukämie.
ref. Zbl. Opht. 27, 494 1932

HEINRICH, P. : Augensymptome bei Leukämie.
ref. Zbl. Opht. 81, 108 1961

HILL, E. : Stauungspapille und intracranielle Komplikationen bei Leukämie. ref.Zbl. Opht. 29, 126 1933

HUBER, A. : Papillenödem bei Leukämie. Zbl. Opht. 81, 117 1960

JAENSCH, P.A. : Anatomische Befunde bei Stauungspapille bei myeloischer Leukämie. Graefe's Archiv 122, 618 1929

KAMBE, T. : Über Stauungspapille bei Leukämie und Gelbfärbung des Augenhintergrundes durch ein Lymphom der Chorioidea. Klin. Mbl. Aghlk. 52, Heft 1 S 579 1914

KEARNS, TH.P. : Changes in ocular fundus in blood diseases. The med. Clin. in North America 40, 1209 1956

KEARNS, Th.P. und JOHNSON, W.A. : Sludging of blood in retinal veins Amer. Journ. of Opht. 54, 201 1964

KOLKER, A.E. : Ocular manifestations of hematologic disease. in "Progress in hematology" by Moore and Brown P.354 1966

KREIBIG, W.: Über leukämische Fundusveränderungen. ref. Zbl. Opht. 27, 570 1932

KREIBIG, W. : Bluterkrankungen und Auge. Zbl. Opht. 42, 65 1939

LARSON, zB. : Zur Kenntnis der Augenveränderungen bei Leukämie. ref. Zbl. Opht. 23, 727 1930

LINQUETTE, L. VOUTERS, G. und GOUDEMAND, C. : La rétinopathie de la leucose aigue est-elle spécifique? Arch. d'Opht. 12, 699 1952

MAHNEKE, A. und VIDEBAK, A.: On changes in the optic fundus in leukemia. Acta opht. 42, 201 1964

MANCHESTER, P.TH . : GIDDINGS, A.GL. The eye signs of leukemia. J. of the Med. Ass. of Georgia Vol. 46, No.5 1957

MARCONE,G. : Ocular fundus in Waldenströms disease. Am. J. of Opht. 57, 1962

MURAKAMI, I. : Ein Beitrag zu den Netzhautgefäßveränderungen bei Leukämie. Klin. Mbl. Aghlk. 39, 136 1901

NEUBAUER, H. : Die Retinopathie bei Leukämie. Klin. Mbl. Aghlk. 130, 411 1957

NOVER, A. : Gefäßpermeabilität des Auges bei Dys- und Paraproteinämien. Zbl. Opht. 87, 44 1963

OLMER,J., POURSINES, Y. und FARNARIER, G. : Die retinitischen Veränderungen bei schweren Leukämien. ref. Zbl. Opht. 57, 77 1952

PIETRUSCHKA, G. : Auswertung konsiliarisch festgestellter Augenbefunde bei Blutkrankheiten. Z. ärztl. Fortbild. 53, 1361 1959

SANSONE,G. und MARIOTTI, L. : Augenmanifestationen der akuten Leukämie bei Kindern mit besonderer Berücksichtigung der Retinopathia leukämika. ref. Zbl. Opht. 61, 415 1954

STEINER,CHR., LEVY, J. und HEITZ, R. : Macroglobulinémie de Waldenström. Arch. d'Ophtalm. 21, 170 1961

VESELINOVIC, A. und PREMUSIC, M. : Augenhintergrundsveränderungen bei Anämie.
ref. Zbl. Opht. 85, 310 1964

VIALLEFONT, G., BOUDET, G. und JAULMES, H. : Opticusveränderungen im Verlauf von Leukämien.
ref. Zbl. Opht. 71, 223 1957

WEINTRAUB, A. : Sichtbare Blutbewegung in den Retinalgefäßen in einem Falle von Retinitis leucämica.
Klin. Mbl. f. Aghlk. 74, Mai-Juni Heft, 602 1925

Herrn Professor Dr. med. H. Neubauer, Direktor der Universitäts-Augenklinik Köln, der mich zu der vorliegenden Arbeit anregte und mir während ihrer Anfertigung stets in freundlicher Weise ratend und fördernd zur Seite stand, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Lebenslauf

Am 27. September 1941 wurde ich, Harro Sartisson, als Sohn des Exportkaufmanns Friedrich Gerald Sartisson und seiner Ehefrau Caroline Sartisson, geb. Hermann, in Bonn/Rhein geboren.

Vom Herbst 1947 bis Ostern 1952 besuchte ich die Volksschule in Bad Ems, daran anschließend das Neusprachliche Goethe-Gymnasium, ebenfalls in Bad Ems, wo ich auch im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Während meiner vorklinischen Semester studierte ich in Marburg (5 Semester). Dort bestand ich im Herbst 1963 die ärztliche Vorprüfung. Während meiner gesamten klinischen Semester blieb ich in Marburg (6 Semester) und legte dort auch im Februar 1967 meine ärztliche Prüfung ab.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich zunächst in der Universitäts-Augenklinik in Köln. Später wechselte ich auf die chirurgische Abteilung des St. Elisabeth Hospitals in Iserlohn. Zur Zeit setze ich meine Pflichtassistentenausbildung auf der inneren Abteilung des gleichen Krankenhauses fort.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und die Herren Dozenten :

G. Beckmann
J. Berendes
H. Bickel
R. Buchholz
Th. Bücher
O. Braun-Falco
K. Brück
K. Dimroth
J. Dittrich
W. Dölle
H. Drawert
R. Du Mesnil de Rochement
G. Exner
D. Franke
P. Gedigk
K. Golenhofen
J. Hamm
H. Hartmann
H. Hensel
E. Herrman
G. Hildebrandt
HJ. Hohorst
H. Jacob
P. Karlson
HG. Knauff
N. Lang
F. Linneweh
E. Löhr
D. Lübbers
C. Mahr
G. Mann
GA. Martini
H. Marx
O. Mattes
H. Musso
H. Neubauer
K. Niessing
G. Petry
G. Rodeck
J. Roger
J. Rohen
K. Salfeld
H. Sauer
F. Schleyer
W. Schmid
HE. Schultze
M. Schwaiger
F. Seidel
R. Siegert
U. Spiegelberg
HJ. Streicher
W. Straub
H. Stutte
E. Vogt
W. Walcher
GG. Wendt
A. Würterle